

Pentoxifylín ako štruktúrna sonda pre chloridové kanály zo sarkoplazmatického retikula?

Marián Hanulák¹, Zuzana Tomášková²

¹Farmaceutická fakulta UK, Odbojárov 10, Bratislava, ²Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV, Vlárská 5, Bratislava, Slovensko
marian.hanulak@gmail.com

Alkylxantíny majú štruktúru odvodenú od purínu. Rôzne alkylxantínové deriváty majú rozdielne účinky na riadiace a regulačné systémy v ľudskom organizme, napríklad na kardiovaskulárny, dýchací, vylučovací a nervový systém [1]. Bolo ukázané, že xantínové deriváty ako sú kofeín alebo izobutylmetylxantín ovplyvňujú aktivitu iónových kanálov. Spôsobujú aktiváciu ryanodínového receptora – vápnikového kanálu [2] alebo inhibíciu napäťovo-závislého draslíkového kanálu [3]. Naproti tomu, mnohé xantíny spôsobujú aktiváciu špeciálneho typu chloridového kanálu, tzv. *cystic fibrosis membrane regulator* (CFTR) [4].

Cieľom tejto práce bolo zistiť, či pentoxifylín (PTX) má vplyv na chloridové kanály zo sarkoplazmatického retikula srdca potkana, ktoré sú štruktúrne odlišné od CFTR. Použili sme pri tom metódu rekonštitúcie iónových kanálov do umelej lipidovej dvojvrstvy. Na to, aby sme mohli pozorovať prúd cez chloridové kanály sme využili gradient chloridu draselného ($250/50 \text{ mmol L}^{-1}$). Zistili sme, že PTX neovplyvňuje celkovú aktivitu chloridových kanálov, ale vplýva na ich podvodivostné stavy. Tieto boli v kontrolných podmienkach len málo výrazné alebo sa vôbec nevyskytovali, avšak aplikácia 1 mmol L^{-1} PTX na jednu stranu kanálu spôsobila zmenu obsadenosti jednotlivých podvodivostných stavov. Nižší podvodivostný stav bol obsadzovaný v $(12,4 \pm 22,7) \%$ a vyšší podvodivostný stav v $(3,5 \pm 0,5) \%$. Prítomnosť 2 podvodivostných stavov (amplitúda dosahovala $(34,7 \pm 15,1) \%$ a $(74,8 \pm 7,3) \%$ maximálnej amplitúdy) a jedného maximálne vodivého stavu môže nasvedčovať tomu, že tieto kanály sú zložené z 3 štruktúrnych podjednotiek. To nám perspektívne umožňuje nahliadnuť do štruktúry týchto chloridových kanálov, ktorých identita je zatiaľ neznáma.

V budúcnosti sa zameriame na hlbšiu charakterizáciu zistených podvodivostných stavov, predovšetkým na ich selektivitu a napäťovú. Budeme skúmať aj účinok inak substituovaných xantínových derivátov na tieto chloridové kanály.

Práca bola podporovaná grantom VEGA 2/0150/10

[1] Daly, J. *Autonomic Nervous System*. **2000**, 81, 44–52.

[2] Gaburjakova et al., *J. Membr. Biol.* **2006**, 212, 17–28.

[3] Reiser et. al., *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 118, 2145–2151.

[4] Chappe et. al. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, 123, 683–693.