

DOI: 10.15643/vnpm-2023-33

**ТИОГЛЮКОЗИДНЫЙ КОНЬЮГАТ 1,4-НАФТОХИНОНА (U-556) БЛОКИРУЕТ ПУРИНЕРГИЧЕСКИЙ РЕЦЕПТОР P2X7-ТИПА В МАКРОФАГАХ И ПРОЯВЛЯЕТ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ *IN VIVO******Козловский С.А.<sup>1</sup>, Пислягин Е.А.<sup>1</sup>, Менчинская Е.С.<sup>1</sup>, Чингизова Е.А.<sup>1</sup>, Калужский Л.А.<sup>2</sup>, Иванов А.С.<sup>2</sup>, Лихацкая Г.Н.<sup>1</sup>, Агафонова И.Г.<sup>1</sup>, Сабуцкий Ю.Е.<sup>1</sup>, Полоник С.Г.<sup>1</sup>, Манжуло И.В.<sup>3</sup>, Аминин Д.Л.<sup>1</sup>***<sup>1</sup>*Тихоокеанский институт биоорганической химии имени Г.Б. Елякова, ДВО РАН, Владивосток, Россия*<sup>2</sup>*НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, РАН, Москва, Россия*<sup>3</sup>*Национальный научный центр морской биологии имени А.В. Жирмунского, ДВО РАН, Владивосток, Россия**e-mail: [sergeimerx@gmail.com](mailto:sergeimerx@gmail.com)*

Пуринергические рецепторы P2X7 типа это АТФ-чувствительные ионные каналы, которые играют важную роль в развитии воспаления и рассматриваются как потенциальная терапевтическая мишень для лечения воспалительных заболеваний [1].

Ранее было установлено, что ряд синтетических 1,4-нафтохинонов способен блокировать P2X7 рецепторы в нейрональных и макрофагальных клетках [2,3]. В настоящем исследовании была продемонстрирована способность синтетического тетрациклического хинон-тиоглюкозидного конъюгата (U-556), полученного из тиоглюкозида 1,4-нафтохинона, блокировать функции P2X7 рецептора в макрофагальной линии клеток RAW 264.7.

Показано, что соединение U-556 способно ингибировать АТФ-индуцированный вход ионов Ca<sup>2+</sup> и поглощение флуоресцентного красителя YO-PRO-1 в макрофагах. Соединение также снижает АТФ-индуцированную продукцию активных форм кислорода и увеличивает выживаемость макрофагальных клеток при токсическом воздействии АТФ. Установлено, что соединение U-556 само по себе не обладает какой-либо заметной антиоксидантной активностью. Связывание соединения U-556 с внеклеточной частью P2X7 рецептора подтверждено методом поверхностного плазмонного резонанса. Получены кинетические характеристики образования комплекса рецептора с лигандом. По результатам компьютерного моделирования показано, что U-556 наиболее вероятно связывается с аллостерическим сайтом связывания P2X7 рецептора, топографически сходным с сайтом связывания специфического блокатора A438079.

Продemonстрировано, что соединение U-556 значительно уменьшает воспаление, индуцированное введением каррагинана экспериментальным животным *in vivo*. Полученные результаты позволяют рассматривать соединение U-556 в качестве потенциального антагониста P2X7 рецепторов и фармакологической основы для создания новых противовоспалительных лекарственных препаратов.

**Литература**

1. Di Virgilio F., Dal Ben D., Sarti A.C., Giuliani A.L., Falzoni S. The P2X7 receptor in infection and inflammation // *Immunity*. 2017. Т. 47. №. 1. С. 15-31.
2. Pisyagin E.A., Kozlovskiy S.A. Menchinskaya E.S., Chingizova E.A., Likhatskaya G.N., Gopenchenko T.Y., Sabutski Y.E., Polonik S.G., Aminin D.L. Synthetic 1, 4-naphthoquinones inhibit P2X7 receptors in murine neuroblastoma cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2021. Т. 31. С. 115975.
3. Kozlovskiy S.A., Pisyagin E.A., Menchinskaya E.S., Chingizova E.A., Sabutski Y.E., Polonik S.G., Likhatskaya G.N., Aminin D.L. Anti-Inflammatory Activity of 1, 4-Naphthoquinones Blocking P2X7 Purinergic Receptors in RAW 264.7 Macrophage Cells // *Toxins*. 2023. Т. 15. №. 1. С. 47.