2. Feng Q., HeB. Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. Front Oncol. 2019; 9: 858.
3. Chen R., Yu Y., Dong X. Progesterone receptor in the prostate: A potential suppressor for benign prostate hyperplasia and prostate cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017; 166: 91–96.

А.А. Коваленко, М.В. Захарова, А.П. Шварц, О.Е. Зубарева, А.В. Зайцев

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛУТАМАТНЫХ МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МОЗГЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ И МОДЕЛИ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

A.A. Kovalenko, M.V. Zakharova, A.P. Schwarz, O.E. Zubareva, A.V. Zaitsev

ANALYSIS OF CHANGES IN GLUTAMATE METABOTROPIC RECEPTOR GENES EXPRESSION IN THE RAT BRAIN AFTER LITHIUM-PILOCARPINE-INDUCED AND FEBRILE SEIZURES

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

kovalenko_0911@mail.ru

Височная эпилепсия (ВЭ) — одна из самых тяжелых, трудно поддающихся лечению форм эпилепсии. Клинические наблюдения показывают, что 30–50% пациентов с ВЭ в детском возрасте перенесли фебрильные судороги. Нарушение баланса между тормозными и возбуждающими системами в различных отделах мозга считается основным патогенетическим механизмом ВЭ. Метаботропные рецепторы глутамата, являющиеся модуляторами работы глутаматергического синапса, рассматриваются как перспективная мишень для поиска новых способов лечения ВЭ. Целью работы являлся анализ изменений экспрессии генов метаботропных рецепторов глутамата I и II групп в вентральной и дорзальной областях гиппокампа крыс в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии и модели фебрильных судорог.

Для индукции литий-пилокарпиновых судорог крысам самцам линии Wistar в возрасте 7–8 недель вводили р-р LiCl и затем через 24 часа пилокарпин (ПК). Контрольной группе крыс вводили физ. р-р и LiCl. Выделение образцов мозга проводили в латентную фазу (на 3 и 7 сутки после судорог) и в хроническую фазу модели (на 60 сутки). Фебрильные судороги индуцировали нагреванием 11-дневных крысят теплым воздухом до повышения их ректальной температуры до 42–43 °С. В качестве контроля использовали крысят, которых на аналогичное время изолировали от матери и интактных крысят. Выделение образцов мозга осуществляли в возрасте 14 и 21 дня жизни. Исследование изменений экспрессии генов метаботропных рецепторов I группы (*Grm1 и 5*), опосредующих усиление эксайтотоксичности, и II группы (*Grm3*), опосредующими ее подавление, выполнено методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

В литий-пилокарпиновой модели изменения экспрессии генов рецепторов I группы выявлены только в латентную фазу: продукция мРНК *Grm1* была снижена на 3 сутки после судорог в дорзальном гиппокампе и на 7 сутки в вентральном гиппокампе, экспрессия гена *Grm5*, напротив, увеличивалась в обеих областях гиппокампа на 3 сутки. Продукция мРНК *Grm3* (II группа) менялась и в латентную фазу (увеличение экспрессии), и в хроническую (снижение экспрессии).

После фебрильных судорог наиболее выраженные изменения экспрессии метаботропных рецепторов глутамата отмечались на 14 сутки жизни. Выявлено снижение экспрессия генов *Grm1* и *Grm5* в дорзальном гиппокамп и усиление экспрессии гена *Grm3* в вентральном гиппокампе.

Таким образом, обнаружены сходные изменения экспрессии генов метаботропных рецепторов I и II групп после литий-пилокарпиновых и фебрильных судорог.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-15-10202.

Д.О. Колесников, А.Ю. Скопин, Л.Н. Глушанкова, С.В. Созонова, Е.В. Казначеева, А.В. Шалыгин.

РОЛЬ БЕЛКОВ ORAI И STIM В РЕГУЛЯЦИИ ЭНДОГЕННЫХ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ TRPC1 В КЛЕТКАХ HEK293

Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

D.O. Kolesnikov, A.Yu. Skopin, L.N. Glushankova, S.V. Sozonova, E.V. Kaznacheyeva, A.V. Shalygin.

ROLE OF ORAI AND STIM PROTEINS IN REGULATION OF ENDOGENIC CALCIUM STORE-OPERATED TRPC1 CHANNELS IN HEK293 CELLS

Institute of Cytology RAS, Saint-Petersburg, Russia

koledmi3@mail.ru

Кальций опосредует множество внутриклеточных процессов. Депо-управляемый кальциевый вход — важный источник поступления кальция в цитоплазму клетки.

Основными участниками этого процесса являются сенсоры кальция —STIM1 и STIM2, а также депо-управляемые каналы Orai и TRPC.

Известно, что при опустошении депо каналы Orai напрямую активируются сенсорами STIM. Сведения об участии каналов TRPC в системе депо-управляемого входа на настоящий момент противоречивы.

Исследование посвящено взаимодействию между белками STIM и Orai с эндогенными каналами TRPC1 и их роли в активации каналов TRPC1 в ответ на опустошение депо кальция.

Мы изучали на клетках HEK293 как отсутствие функционально активных белков Orai влияет на свойства эндогенных депо-управляемых каналов TRPC1. Для этого мы использовали следующие экспериментальные подходы: оверэкспрессия доминантно-негативных мутантов белков Orai, а также нокдаун и нокаут по генам Orai1 и Orai3 при помощи миРНК и системы CRISPR-Cas9.

Мы выяснили, что отсутствие функционально-активных белков Orai не убирает активность эндогенных каналов TRPC1, однако отменяет их чувствительность в ответ на опустошение депо кальция.

Меняя концентрацию внеклеточного кальция и регистрируя активность эндогенных каналов TRPC1 в проводящих растворах бария и натрия, мы показали, что в физиологических условиях кальций необходим для активации каналов TRPC1 в ответ на опустошение депо.

Также мы изучили влияние кальциевых сенсоров STIM на свойства эндогенных каналов TRPC1. Изменение уровня