А.М. Трофимова[1,2], Т.Ю. Постникова[1,2], А.В. Зайцев[1,2]

ОТСРОЧЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛ-ИНДУЦИРОВАННОГО ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА

[1] *Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской Академии Наук, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия*

A.M. Trofimova[1,2], T.Y. Postnikova[1,2], A.V. Zaitsev[1,2]

DELAYED CHANGES IN SYNAPTIC POTENTIATION OF RAT HIPPOCAMPUS AFTER PENTYLENETETRAZOLE-INDUCED STATUS EPILEPTICUS

[1] *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia*
[2] *Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia*

alina.trofimova1132@mail.ru

Проблемы с обучением и памятью часто наблюдаются у больных височной эпилепсией (Giovagnoli et al., 1999). Нейронной основой памяти является синаптическая пластичность. Ранее нами было показано, что долговременная потенциация (ДВП) снижена у крыс в течение первой недели после эпилептического статуса (ЭС), вызванного пентилентетразолом (ПТЗ) (Postnikova TY et al., 2019). В этой работе мы исследовали отсроченный эффект перенесенных судорог на синаптическую потенциацию в поле CA1 гиппокампа крыс Вистар через 30 дней после ПТЗ-индуцированного ЭС. Исследование проводилось на переживающих срезах мозга крыс. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы отводили от радиального слоя поля CA1 гиппокампа стеклянным микроэлектродом, стимуляцию коллатералей Шафера осуществляли биполярным нихромовым электродом. ДВП вызывали высокочастотной стимуляцией. Достоверность различий у контрольных и экспериментальных крыс проводили с использованием t-критерия.

У контрольных животных высокочастотная стимуляции вызывала выраженную ДВП (1,49±0,05 у.е., n=11). У больных животных ДВП была достоверно снижена по сравнению с контролем (1,25±0,07 у.е., n=14). Конкурентный антагонист NMDA-рецепторов D-AP5 (50 мкМ) блокировал индукцию ДВП как в контрольных, так и в экспериментальных срезах (1,02±0,07 у.е., n=6 и 1,04±0,10 у.е., n=8 соответственно). Однако при использовании каналоблокатора NMDA-рецепторов МК-801 (10 мкМ) ДВП сохранялась у больных животных (1,35±0,09 у.е., n=11) и не вырабатывалась у контрольных (0,98±0,05 у.е., n=7), что может указывать на внесинаптическую локализацию NMDA-рецепторов (Sean et al., 2013) после судорог. Известно, что метаботропные глутаматные рецепторы I группы (mGluR1/5) находятся на постсинаптической мембране перисинаптически и влияют на активность NMDA-рецепторов (Scheefhals et al., 2018). Введение антогониста mGluR1 FTIDC (5 мкМ) блокировало выработку ДВП у больных крыс (1,04±0,06 у.е., n=8) и не влияло на величину пластичности у контрольных (1,41±0,07 у.е., n=6). Отсутствие ДВП на фоне FTIDC может свидетельствовать о перисинаптической локализации NMDARs, которые активируются под действием mGluR1 после высокочастотной стимуляции.

Таким образом, мы выявили долговременные нарушения синаптической пластичности, вызванные однократно перенесенными генерализованными судорогами.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-00-00408.

В.Ф. Хузахметова, А.Н. Ценцевицкий, Э.А. Бухараева

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ МЫШИ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Казанский институт биохимии и биофизики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия

V.F. Khuzakhmetova, A.N. Tsetsevitsky, E.A. Bukharaeva

EFFECT OF ADRENALINE ON SYNAPTIC TRANSMISSION IN NEURO-MUSCULAR SYNAPSE OF MOUSE WITH MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, FRC Kazan Scientific Center of RAS

venerik87@mail.ru

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — неизлечимое нейродегенеративное заболевание, приводящее к прогрессирующей слабости скелетных мышц, атрофии, параличу и смерти, вследствие гибели центральных и периферических мотонейронов. Среди наследственных форм заболевания 20% случаев приходятся на мутации в гене супероксиддисмутазы-1 (SOD-1). Мутации в гене FUS (*fusion in sarcoma*), являются основной причиной ювенильных форм БАС. Недавние исследования показали, что полной потери белка FUS, как у взрослых мышей, так и в перинатальном периоде, недостаточно для запуска дегенерации двигательных нейронов, однако избыточная экспрессия FUS способна вызвать дегенерацию двигательных нейронов, предполагая, что мутантный белок приобретает токсическую функцию, приводя к агрессивной нейродегенерации.

В последние годы адренергические соединения стали предлагать в качестве лекарственных препаратов для терапии неврологических расстройств, в том числе при лечении БАС. В связи с этим мы исследовали влияние адреналина (АД, 0.1 μM) на параметры секреции ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах (*n.phrenic — m.diaphragm*) животных с моделью ALS-FUS. По сравнению с контрольной группой животных, где действие АД приводило к снижению интенсивности как спонтанной, так и вызванной секреции, в синапсах мутантных животных значимых изменений при аппликации адреномиметика выявлено не было. Амплитудно-временные параметры синаптических ответов достоверно не изменялись при добавлении АД в синапсах животных с моделью ALS-FUS, в то время как у здоровых животных АД увеличивал время нарастания переднего фронта и время спада сигнала. Отсутствие эффекта АД в синапсах

животных с моделью наследственной формы БАС может быть связано с разнонаправленным действием агента на разные подтипы адренорецепторов, поскольку есть данные о наличии разных подтипов адренорецепторов в области синаптического контакта. Недавно показано, что активация β2-адренорецептора препятствует проявлениям БАС, ингибируя деградацию белка, индуцируя синтез и высвобождение нейротрофического фактора, положительно модулируя микроглиальную и системную иммунную функции, сохраняя структурную и функциональную целостность нервно-мышечного синапса и улучшая энергетический обмен в клетке. Кроме того, β2-адренорецепторы ингибируют глутаматную токсичность и кальций-зависимую деградацию белков в мотонейроне, увеличивают синтез белков в мышце и уменьшают ее атрофию, усиливают оксидативные механизмы и митохондриальный биогенез. Поскольку патогенез БАС связан с изменениями нервно-мышечного синапса, то дальнейшее направленное исследование адренергических соединений может способствовать поиску средств по предотвращению развития БАС.

Работа поддержана грантом РНФ 18-15-00046.

Т.А. Хунагов[1, 2], К.В. Скобелева[1], Е.В. Казначеева[1]

НАРУШЕНИЕ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО КАЛЬЦИЕВОГО ВХОДА В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА 5XFAD МЫШЕЙ МОДЕЛИРУЮЩИХ НАСЛЕДСТВЕННУЮ ФОРМУ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

[1] Институт Цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

T.A. Khunagov[1, 2], K.V. Skobeleva[1], E.V. Kaznacheyeva[1]

DISTURBANCES OF STORE-OPERATED CALCIUM ENTRY IN THE HIPPOCAMPAL NEURONS OF 5XFAD MICE MODELING OF FAMILIAR ALZHEIMER'S DISEASE

[1] Institute of Cytology RAS, Saint-Petersburg, Russia
[2] St. Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

linius777@gmail.com

Наследственная Болезнь Альцгеймера (НБА) — тяжелое нейродегенеративное расстройство, при котором наблюдается отложение агрегатов амилоида бета, а также тау-клубков в гиппокампе и прилежащих к нему субкортикальных областях мозга. НБА характеризуется ранним началом и прогрессивным снижением уровня когнитивных способностей, таких как потеря памяти, нарушение абстрактного мышления, неспособность усвоить новую информацию. Конечным итогом патогенеза НБА является атрофия мозга и как следствие — нарушение всех экзекутивных функций.

Основной вклад в развитие НБА вносят мутации в генах PSEN1, PSEN2 и APP, кодирующие пресенелин-1 (PS1), пресенелин-2 (PS2) и белок предшественник амилоида (APP). Было показано, что при болезни Альцгеймера наблюдается нарушение кальциевой сигнализации в нейронах. Важной частью кальциевого гомеостаза клетки является депо-управляемый кальциевый вход (SOCE), реализуемый депо-управляемыми кальциевыми каналами двух типов: CRAC-каналами, в состав которых входят белки ORAI и менее селективными каналами, образованными белками TRPC. Эти каналы активируются кальциевыми сенсорами (STIM1 и STIM2) в ответ на опустошения кальциевого депо, располагающегося в люмене эндоплазматического ретикулума (ЭР). Целью работы было изучение SOCE в нейронах 5xFAD мышей, моделирующих наследственную форму болезни Альцгеймера.

5xFAD мыши содержат пять мутаций в генах PSEN1 и APP, ассоциированных с НБА. С помощью вестерн-блоттинга анализировался уровень экспрессии генов, ответственных за биосинтез белков, вовлеченных в депо-управляемый кальциевый вход (STIM1, STIM2, ORAI1 и ORAI3) у трансгенных и контрольных мышей соответственно. SOCE оценивали, используя флуоресцентный кальциевый зонд FURA2-AM. Для активации SOCE использовали тапсигаргин — ингибитор Ca^{2+}-АТФазы эндоплазматического ретикулума (SERCA).

Было показано, что в нейронах 5xFAD мышей увеличен депо-управляемый кальциевый вход, в сравнении с контрольной выборкой. Уровень экспрессии генов, ответственных за биосинтез белков, вовлеченных в SOCE, не менялся. Таким образом, увеличение депо-управляемого кальциевого входа, по всей видимости, связано с регуляцией каналов ORAI и TRPC.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-54-80006 и программой Президиума РАН №19 «Современные проблемы высокотехнологичной медицины».

Д.В. Чернопольская[1], Д.Р. Еникеев[1], Е.В. Герасимова[1], А.В. Захаров[1, 2]

ЭФФЕКТЫ ГОМОЦИСТЕИНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ГИППОКАМПЕ КРЫС IN VIVO

[1] Казанский федеральный университет, Казань, Россия
[2] Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

D.V. Chernopolskaya[1], D.R. Enikeev[1], E.V. Gerasimova[1], A.V. Zakharov[1, 2]

EFFECTS OF HOMOCYSTEINE ON ELECTRICAL ACTIVITY IN RAT HIPPOCAMPUS IN VIVO

[1] Kazan Federal University, Kazan, Russia
[2] Kazan State Medical University, Kazan, Russia

dvchernopolskaya@mail.ru

Гомоцистеин (ГЦ) является серосодержащей аминокислотой, которая вырабатывается при метаболизме метионина. Повышенные уровни ГЦ в плазме вызваны дефицитом витамина B12.[1] Взаимосвязь между повышенным уровнем ГЦ и эпилептическим припадком у человека остается противоречивой, несмотря на растущие доказательства эффекта гипергомоцистеинемии. Короткая латентность к появлению приступов свидетельствует о вовлечении метаболических продуктов ГЦ.[2]

Цель исследования: изучение эффектов ГЦ на электрическую активность в гиппокампе в условиях in vivo

Материалы и методы. Эксперименты проводились на крысах линии Wistar.

1 группа — p6-7(n=3);

2 группа — p30-90(n=3)