

УДК.539.193:615.78

Т.Б.Тихонова (5 курс, каф. ЭФ)  
Н.А.Дорофеева, к.б.н., н.с. ИЭФБ им. И.М. Сеченова

## ДЕЙСТВИЕ ДВУХВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ НА АМПА-РЕЦЕПТОРЫ МОЗГА КРЫСЫ

Передача возбуждающих стимулов в мозгу позвоночных осуществляется путем активации глутаматных постсинаптических рецепторов ионотропного типа. Исследование структуры, функций и способов модуляции глутаматных рецепторов важно для понимания работы нервной системы в норме и в патологии, а также для создания новых избирательно действующих лекарств.

Целью данной работы является исследование действия двухвалентных катионов на глутаматные рецепторы АМПА подтипа.

Эксперименты проводили на АМПА-рецепторах пирамидных клеток гиппокампа мозга крысы. Нейроны изолировали из срезов мозга методом вибродиссоциации. Трансмембранные токи вызывались аппликацией агониста АМПА-рецепторов - каината, и регистрировались с помощью метода локальной фиксации потенциала в конфигурации "целая клетка". Вещества апплицировали системой быстрой перфузии.

Для построения кривых концентрация - действие использовали величины стационарных токов при действии различных концентраций апплицируемых веществ, нормированные на величину максимального ответа. Кривые аппроксимировали в соответствии с формулой

$$I/I_0 = 1/(1 + EC_{50}/[B]^h),$$

где В - концентрация апплицируемого вещества, I – величина трансмембранного тока при определенной концентрации апплицируемого вещества, I<sub>0</sub> – максимальная величина трансмембранного тока, а EC<sub>50</sub> - концентрация апплицируемого вещества, при которой величина трансмембранного тока составляет половину максимальной, h - коэффициент Хилла.

### *Результаты.*

Было показано, что двухвалентные катионы угнетают трансмембранные токи, вызываемые аппликацией каината. При концентрации каината 100 мкМ значения EC<sub>50</sub> для Ni<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> составляли 420±20 мкМ (8 опытов), 6100±140 мкМ (9 опытов), 1100±200 мкМ (9 опытов) соответственно. Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> оказались более слабыми ингибиторами и в концентрации 25000 мкМ (наибольшая из взятых концентраций) вызывали угнетение ответов на (30±2)%, (61.3±1.5)%, (46.4±1.8)% соответственно.

Для дальнейших исследований был выбран Ni<sup>2+</sup>, как наиболее активный из вышеперечисленных катионов. Было установлено, что кривая концентрация-действие каината в присутствии Ni<sup>2+</sup> параллельно сдвигалась в сторону больших концентраций каината. При этом EC<sub>50</sub> в отсутствие Ni<sup>2+</sup> составляла 141±7 мкМ (10 опытов), а в присутствии 1 мМ Ni<sup>2+</sup> - 456±30 мкМ (11 опытов). Таким образом, при более высоких концентрациях каината ингибирующее действие Ni<sup>2+</sup> (1 мМ) было выражено слабее и при концентрации каината 3 мМ оказывалось несущественным. Однако, увеличение концентрации Ni<sup>2+</sup> приводило к восстановлению ингибирующей способности. Показано, что увеличение концентрации каината приводит к параллельному сдвигу кривой концентрация-действие Ni<sup>2+</sup> в сторону увеличения концентраций Ni<sup>2+</sup>. При концентрации каината 3 мМ EC<sub>50</sub> составляла 5.0±0.7 мМ (9 опытов).

### *Выводы.*

Свойства АМПА-рецептора зависят от присутствия двухвалентных катионов в окружающем их растворе. Более подробное исследование показало, что действие Ni<sup>2+</sup> на АМПА-рецепторы конкурентно.