

Влияние транспортёров глутамата EAAT2 (GLT-1) на кинетику NMDA-опосредованных токов

Научный руководитель – Малкин Сергей Львович

Полякова Александра Павловна

Студент (бакалавр)

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

E-mail: polyakova.aleksandra.0@gmail.com

Передача возбуждения в глутаматергических синапсах осуществляется через воздействие на глутаматные рецепторы (например, ионотропные NMDA- и AMPA-рецепторы) [1]. Избыточное выделение глутамата, например при эпилептических судорогах, может приводить к гипервозбуждению и гибели нейронов [2]. Ключевую роль в удалении внеклеточного глутамата (80-90% обратного захвата) в коре и гиппокампе играет астроцитарный глутаматный транспортер EAAT2 (GLT-1), что делает его важным элементом защиты нейронов от эксайтотоксичности [3]. В связи с этим, изучение роли EAAT2 в синаптической передаче важно для понимания физиологии судорожных процессов.

Целью данной работы было изучение роли EAAT2 в формировании кинетики синаптического ответа в условиях повышенного выброса глутамата.

Было исследовано влияние блокады EAAT2 на кинетику NMDA-опосредованных токов в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа. В экспериментах использовались горизонтальные переживающие срезы гиппокампа крыс, синаптические ответы вызывались пачечной электрической стимуляцией коллатералей Шаффера (5 стимулов с частотой 100 Гц), и регистрировались в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа методом локальной фиксации потенциала. NMDA-опосредованные токи фармакологически изолировались путём блокады AMPA-, ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов (DNQX 20 мкМоль/л, бикуккуллин 10 мкМоль/л и CGP-55845 5 мкМоль/л соответственно). Регистрация токов для каждого нейрона производилась при фиксируемых потенциалах -40 и +60 мВ. Для блокады EAAT2 использовался их специфический антагонист TFB-ТВОА (350 нМоль/л).

Блокада EAAT2 приводила к замедлению фазы спада NMDA-опосредованных токов, регистрируемых при -40 мВ, в среднем в 12 раз (τ спада, мс: контроль 90 ± 20 , $n = 10$; TFB-ТВОА 1126 ± 187 , $n = 10$, $p < 0.001$). NMDA-опосредованные ответы, регистрируемые при фиксируемом потенциале +60 мВ, имели в 3.7 раза более медленную кинетику спада, чем при -40 мВ (τ спада, мс: -40 мВ 90 ± 20 ; +60 мВ 339 ± 59 , $p < 0.001$, $n = 10$). При этом, при блокаде EAAT2 кинетика NMDA-опосредованных токов не зависела от фиксируемого потенциала (τ спада, мс: TFB-ТВОА -40 мВ 1126 ± 187 ; TFB-ТВОА + 60 мВ 1247 ± 222 , $p = 0.26$, $n = 10$).

Полученные результаты указывают на ключевую роль процесса обратного захвата глутамата в формировании синаптического ответа в условиях высокой активности работы синапсов в поле CA1 гиппокампа. Зависимость кинетики NMDA-опосредованных ответов от мембранного потенциала, вероятно, обусловлена влиянием заряда мембраны на диффузию заряженных молекул глутамата во внесинаптическое пространство, где осуществляется его обратный захват.

Источники и литература

- 1) Chapman A. G. Glutamate and Epilepsy // The Journal of Nutrition, 2000.

- 2) Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: A Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors // *Biomolecules*, 2020.
- 3) Kim K. [и др.]. Role of Excitatory Amino Acid Transporter-2 (EAAT2) and Glutamate in Neurodegeneration: Opportunities for Developing Novel Therapeutics // *Journal of Cellular Physiology*, 2010.