

Изменение экспрессии и субклеточной локализации G-белков, малых ГТФаз и АМРА-рецепторов в гиппокампе и коре больших полушарий как причины снижения когнитивных способностей у крыс с экспериментальным флюорозом

Научный руководитель – Агалакова Наталья Ивановна

Надей Ольга Владимировна

Аспирант

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: Olganadej@mail.ru

Клинические обследования людей и эксперименты на животных доказали, что избыточное поступление неорганического фтора (F^-) в организм приводит к неврологическим и когнитивным дефектам. В экспериментах *in vitro* были получены данные, что в основе негативного влияния F^- может лежать активация мембранных G-белков. Снижение когнитивных способностей может быть следствием нарушения процессов синаптической пластичности, связанных в том числе с функционированием глутаматных АМРА-рецепторов и малых ГТФаз. Однако способность F^- изменять активность этих белков в клетках мозга *in vivo* не была показана ранее.

Целью данной работы было оценить взаимосвязь между длительным потреблением избыточных доз NaF и экспрессией гетеротримерных G-белков, ГТФаз семейства Rho и АМРА-рецепторов в клетках гиппокампа и коры больших полушарий (КБП) крыс. Самцы крыс линии Wistar в течение года получали воду *ad libitum* с 5, 20 и 50 мг/л F^- в виде NaF. Экспрессию и внутриклеточную локализацию изучаемых белков оценивали методом иммуноблоттинга в цитозольных и мембранных фракциях гиппокампа и КБП.

Интоксикация F^- привела к увеличению экспрессии G α o и G α q-белков в клетках гиппокампа, но подавлению активности G α z-белков в клетках КБП. Содержание RhoA и RhoB снижалось в цитозоле клеток гиппокампа, но увеличивалось в мембранах. В клетках КБП, наоборот, наблюдалась интернализация RhoB и RhoC. Экспрессия Cdc42 и Rac-1/2/3 не изменялась в клетках гиппокампа, но снижалась в КБП. Избыточное потребление крысами NaF не влияло на уровень экспрессии или степень фосфорилирования GluA1-содержащих АМРА-рецепторов в мембранах клеток гиппокампа, но привело к увеличению содержания их фосфорилированной формы в цитоплазме. Уровень общей и фосфорилированной форм GluA2-содержащих АМРА-рецепторов снижался в мембранах, но увеличивался в цитозоле клеток гиппокампа, что свидетельствует об их эндоцитозе. Подобные изменения активности GluA2-рецепторов наблюдались и в клетках КБП.

Таким образом, в работе впервые была показана способность F^- изменять активность некоторых G-белков и внутриклеточных ГТФаз в тканях мозга. Увеличение экспрессии G α q-белков и транслокация RhoA и RhoB из цитозоля к мембранам в клетках гиппокампа свидетельствует о нарушении сигнальной трансдукции, а интернализация Cdc42 и Rac-1/2/3 в клетках КБП может указывать на дестабилизацию актинового цитоскелета и снижение способности к формированию дендритных шипиков и синаптических контактов между нейронами. Изменение активности G α z-белков и соотношения числа АМРА-рецепторов, содержащих Ca^{2+} -проницаемые GluA1 и Ca^{2+} -непроницаемые GluA2 субъединицы, может быть причиной избыточного поступления Ca^{2+} в клетки и повреждения нейронов вследствие нарушения Ca^{2+} сигнализации.

Работа выполнена в рамках гос. задания (АААА-А18-118012290371-3).