






FTAMP 612.822

https://doi.org/10.26577/bb20251059

С.Т. Тулеуханов¹ , В.П. Зинченко^{1,2} , А.М. Малибаева^{1*} ,
С.Б. Оразова¹ , Б.Қ. Қайрат¹ 

¹«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

²РФА ПБЗФО ФЗО «Ресей Ғылым академиясының

Жасуша биофизикасы институты» ФМБФМ, Пушкино, Ресей

*e-mail: arai_07_20@mail.ru

ГИППОКАМП НЕЙРОНДЫҚ ЖЕЛІСІНДЕГІ ҚОЗУДЫ БАҚЫЛАУДА КАЛЬЦИЙ-ӨТКІЗГІШ КАИНАТТЫ ЖӘНЕ АМРА-РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ РОЛІ

Орталық жүйке жүйесінің функционалдық тұрақтылығы және оның эпилептиформалық белсенділіктің дамуын қоса алғанда, патологиялық гиперқозуға төзімділігі тікелей тежелу механизміне сыни түрде тәуелді. Бұл механизмнің тиімді жұмыс істеуі үшін ГАМКергиялық тежегіш интернейрондар негізгі глутаматергиялық нейрондардан бұрын белсендіріліп, медиаторды бөліп шығаруы керек, бұл ерекше молекулалық механизмді талап етеді. Ересек егеуқұйрықтардың пульстік культуралары мен гиппокамп кесінділерінде жүргізілген зерттеулер ГАМКергиялық нейрондардың жылдам Ca^{2+} -жауабын көрсететінін, ал глутаматергиялық нейрондардың кідіріспен жауап беретінін көрсетті. Жылдам жауап беретін нейрондар Ca^{2+} -өткізгіш каинатты (CP-KA) және АМРА (CP-АМРА) рецепторларын экспрессиялайтын ГАМКергиялық интернейрондар екені анықталды. GluA2 суббірлігін қамтымайтын бұл рецепторлар төмен шекті иондық каналдар ретінде қызмет етеді, бұл ГАМКергиялық жасушаларға ең аз деполяризация кезінде қозуға және ГАМК-ны дереу бөліп шығару үшін қажетті Ca^{2+} сигналын генерациялауға мүмкіндік береді. ГАМК(A)-рецепторларын бұғаттау негізгі популяцияның қозу кідірісін толығымен алып тастады, бұл осы әсерді дәл ГАМК-тәуелді тежелудің тудыратынын растады. Осылайша, CP-KA және CP-АМРА рецепторларының экспрессиясы нейрондық желінің қозуын бақылауды, кідіртуді және рассинхрондауды қамтамасыз ететін негізгі жасушалық механизм, бұл синапстық пластикалық және эпилептогенез механизмдерін түсіну үшін маңызды мәнге ие.

Түйін сөздер: медиатор, рассинхрондалу, нейрондар, гиппокамп, эпилептиформды белсенділік, әрекет потенциалы, деполяризация, тежелу, гомеостаз.

S.T. Tuleukhanov¹, V.P. Zinchenko^{1,2}, A.M. Malibayeva^{1*},
S.B. Orazova¹, B.K. Kairat¹

¹NJSC «Al-Farabi Kazakh National University», Almaty, Kazakhstan

²Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian

*e-mail: arai_07_20@mail.ru

The role of calcium-permeable kainate and ampa receptors in the control of excitation in the hippocampal neural network

Functional stability of the central nervous system and its resistance to pathological hyperexcitability, including the development of epileptiform activity, critically depend on the mechanism of direct inhibition. For this mechanism to work effectively, GABAergic inhibitory interneurons must be activated and release the mediator earlier than the principal glutamatergic neurons, which requires a specific molecular mechanism for this temporal advantage. A study conducted on oscillating cultures and acute slices of the adult rat hippocampus showed that GABAergic neurons exhibit a fast Ca^{2+} response, while glutamatergic neurons respond with a delay.

It was established that the fast-responding neurons are GABAergic interneurons that express Ca^{2+} -permeable Kainate (CP-KA) and AMPA (CP-AMPA) receptors. These receptors, which lack the GluA2 subunit, function as low-threshold ion channels, allowing GABAergic cells to become excited even with minimal depolarization and generate the Ca^{2+} signal necessary for the immediate release of GABA. Pharmacological blockade of GABA(A) receptors completely abolished the delay in the excitation of the principal population, confirming that GABA-dependent inhibition is responsible for this effect. Thus, the expression of CP-KA and CP-AMPA receptors represents a key cellular mechanism ensuring the control,

ing the mechanisms of synaptic plasticity and epileptogenesis.

Keywords: mediator, desynchronization, neurons, hippocampus, epileptiform activity, action potential, depolarization, inhibition, homeostasis.

С.Т. Тулеуханов¹, В.П. Зинченко^{1,2}, А.М. Малибаева¹,
С.Б. Оразова¹, Б.Қ. Қайрат¹

¹НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Казахстан

²ФГБУН «Институт клеточной биофизики Российской академии наук»

ФИЦ ПНЦБИ РАН, Пущино, Российская Федерация

*e-mail: arai_07_20@mail.ru

Роль кальций-проницаемых каинатных и ампа-рецепторов в контроле возбуждения в нейрональной сети гиппокампа

Функциональная стабильность центральной нервной системы и ее устойчивость к патологическому гипервозбуждению, включая развитие эпилептиформной активности, критически зависит от механизма прямого торможения. Для эффективной работы этого механизма ГАМКергические тормозные интернейроны должны активироваться и высвободить медиатор раньше, чем основные глутаматергические нейроны, что требует особого молекулярного механизма для временного опережения. Исследование, проведенное на пульсирующих культурах и острых срезах гиппокампа взрослых крыс, показало, что ГАМКергические нейроны демонстрируют быстрый Ca^{2+} -ответ, в то время как глутаматергические нейроны отвечают с задержкой. Установлено, что быстроотвечающие нейроны – это ГАМКергические интернейроны, которые экспрессируют Ca^{2+} -проницаемые каинатные (CP-КА) и АМРА (CP-АМРА) рецепторы. Эти рецепторы, не содержащие субъединицу GluA2, функционируют как низкопороговые ионные каналы, позволяя ГАМКергическим клеткам возбуждаться при минимальной деполяризации и генерировать Ca^{2+} сигнал, необходимый для немедленного высвобождения ГАМК. Блокада ГАМК(A)-рецепторов полностью снимала задержку возбуждения основной популяции, подтверждая, что именно ГАМК-зависимое торможение обуславливает этот эффект. Таким образом, экспрессия CP-КА и CP-АМРА рецепторов представляет собой ключевой клеточный механизм, обеспечивающий контроль, задержку и рассинхронизацию возбуждения нейронной сети, что имеет важное значение для понимания механизмов синаптической пластичности и эпилептогенеза.

Ключевые слова: медиатор, рассинхронизация, нейроны, гиппокамп, эпилептиформная активность, потенциал действия, деполяризация, гомеостаз.

Кіріспе

Орталық жүйке жүйесінің функционалдық тұрақтылығы қозу мен тежеудің дәл тепе-теңдігіне сыни түрде тәуелді. Гомеостаздың бұзылуы, яғни нейрондық желілердің шамадан тыс қозуына және гиперсинхрондалуына әкелуі эпилептогенезді қоса алғанда, бірқатар ауыр неврологиялық бұзылыстардың негізінде жатыр. Тұрақтылықты сақтау тек тежеудің болуын ғана емес, сонымен қатар өсіп келе жатқан қозу сигналын жылдам тоқтата алатын оның уақтылы белсендірілуін талап етеді. Қозуды уақытша бақылауды қамтамасыз ететін негізгі схема – бұл тікелей тежеу [1]. Бұл механизм қозушы кірістің тек басты нейронды ғана емес, сонымен қатар параллель тежегіш ГАМКергиялық интернейронды да іске қосуына мүмкіндік береді, ол кейіннен басты нейронның белсенділігін бәсеңдетеді. Осы схемаға қойылатын басты талап – интернейронның белсендірілуінің уақытша басымдығы: ГАМКергиялық жасуша

қозушы сигнал басты нейрондағы сыни шекке жеткенге дейін белсендіріліп, медиаторды шығаруы тиіс [2-4]. Тікелей тежеудің тиімділігін анықтайтын маңызды фактор – бұл ГАМКергиялық интернейрондардың ең аз қозушы кіріс кезінде белсендірілу қабілеті. Бұл қабілет глутамат рецепторларының, атап айтқанда, Ca^{2+} -өткізгіш АМРА және КА рецепторларының (CP-АМРА және CP-КА) спецификалық жиынтығымен қамтамасыз етіледі. Бұл рецепторлардың ОЖЖ-дағы көптеген қозушы синапстардан негізгі айырмашылығы – олардың төрттік құрылымында GluA2 суббірлігінің жоқтығында. Әдетте, GluA2 АМРА-рецепторына Ca^{2+} үшін іс жүзінде нөлдік өткізгіштік береді. GluA2-ге тәуелсіз рецепторлар жоғары өткізгіш каналдар ретінде қызмет етеді, тіпті әлсіз деполяризация кезінде де Ca^{2+} иондарының жылдам және қуатты ағынын қамтамасыз етеді. Дәл осы жылдам Ca^{2+} сигналы ГАМК-ның дереу босатылуына түрткі болады, бұл қажетті уақытша озып кету-

ді тудырады [5].

Зерттеудің мақсаты қозуға тікелей Ca^{2+} -реакцияны көрсететін нейрондар популяциясын идентификациялау және функционалдық сипаттамасын беру, сондай-ақ Ca^{2+} -өткізгіш кайнатты (CP-КА) және АМРА (CP-АМРА) рецепторларының гиппокампын нейрондық желілерінде тікелей ГАМКергиялық тежеуді қамтамасыз ететін молекулалық механизм ретіндегі рөлін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу екі негізгі объектпен жүргізілді: *in vitro* (DIV) жағдайындағы 14-ші тәуліктегі пульстік нейрондық культураларда және ересек екі айлық егеуқұйрықтардың гиппокамп кесінділері. Бұл әдіс жеңілдетілген және неғұрлым физиологиялық модельдерде алынған нәтижелерді салыстыруға мүмкіндік берді.

Негізгі эксперименттік әдіс – жасушаішілік Ca^{2+} иондары концентрациясының ($[Ca^{2+}]_i$) өзгерістерін тіркейтін оптикалық әдіс болды. Бұл ретте, гиппокамп кесінділеріндегі жасушаларды бояу үшін Fura-2 флуоресцентті бояуы қолданылды. Жауаптардың уақытша сипаттамаларын талдау үшін сондай-ақ уақыт шкаласы бойынша кеңейтілген тіркеу әдісі де пайдаланылды. Қозушы стимулдар және деполяризациялаушы агенттер ретінде домоин қышқылы (DoA) әртүрлі концентрацияда (100 нМ, 5 мкМ, 500 нМ), бұл КА және АМРА рецепторларының агонисті болып табылады; KCl (мМ) жалпы күшті деполяризация үшін; NH_4Cl (8мМ) K^+ -каналдарға әсер ету арқылы орташа деполяризация (10-12 мВ) үшін; сондай-ақ Форсколин 70 мкМ), ол cАМФ-тың жоғарылауымен байланысты қозуды белсендіреді. Рецепторларды дифференциациялау және блокадалау үшін келесі ингибиторлар мен селективті агонистер қолданылды: бикикуллин (10мк) – ГАМК(A) рецепторларының ингибиторы; NBQX (2 мкМ) – АМРА рецепторларының ингибиторы; АТРА (50 нМ, 200 нМ) – CP-КА рецепторларының (GluK1-құрамды KARs) селективті агонисті; сондай-ақ NASPM – CP-АМРА рецепторларының спецификалық антагонисті.

Электрофизиологиялық әдістер. Зерттеудегі барлық whole-cell конфигурациясындағы электрофизиологиялық жазбалар Деректер Axopatch 200B күшейткішін қолдана отырып Axon DigiData 1440A мәліметтерді жинақтау жүйесі мен pClamp 10 бағдарламалық жасақтамасы (Molecular Devices, San Jose, CA, АҚШ) көмегі-

мен тіркелді.

Статистика және деректерді талдау. Графиктерді құру және оларды талдау үшін Origin Pro 2016 бағдарламасы (OriginLab) қолданылды. Деректер жиынтығымен әдеттегі есептеулер Microsoft Excel (Microsoft корпорациясы) бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Ca^{2+} жауаптарының электрофизиологиялық параметрлері мен деректері (төмендеу/жоғарылау уақыты, амплитудасы) pClampFit 10 бағдарламасы (Molecular Devices) арқылы талданды. Таймлапс сериялары мен конфокалды бейнелер ImageJ (NIH) бағдарламалық жасақтамасымен талданды.

Зерттеу нәтижелері және оларды талдау

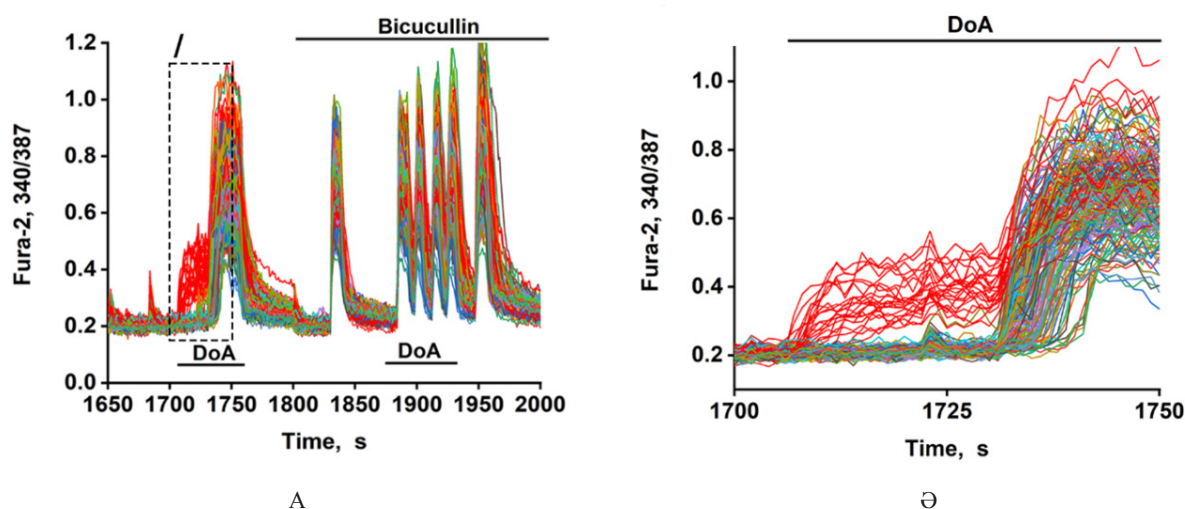
Нейрондық желілердің қозуын реттеу және қозу мен тежеу арасындағы тепе-теңдікті сақтау мәселесі қазіргі ғылымда орталық мәселе болып қала береді. Осы тепе-теңдікті қамтамасыз ететін іргелі механизм – тікелей тежеу, мұнда ГАМКергиялық тежегіш интернейрондар ортақ қозушы кіріс арқылы белсендіріледі және негізгі глутаматергиялық нейрондармен салыстырғанда уақытша тікелей жағдайда (гамма-аминмай қышқылы) ГАМК медиаторын бөледі. Кейбір зерттеушілердің пікірінше, осы уақытша басымдықтың молекулалық кілті ГАМКергиялық интернейрондардың бетіндегі Ca^{2+} -өткізгіш глутамат рецепторларының (CP-КА және CP-АМРА) спецификалық экспрессиясында жатыр [6]. Бұл рецепторлар, (α -Амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропион қышқылы) АМРА-рецепторларының көпшілігінен айырмашылығы, (глутаматтық рецептор, ионотропты, АМРА типті, 2-ші суббірлік) GluA2 суббірлігін қамтымайды, бұл оларды Ca^{2+} үшін жоғары өткізгіш етеді. Мұндай құрастыру ГАМКергиялық жасушаларға төмен шекті қозу сенсорлары ретінде қызмет етуге, қажетті Ca^{2+} -сигналын генерациялауға және тіпті ең аз деполяризация кезінде де белсендірілуге мүмкіндік береді, бұл GluA2-құрамды глутаматергиялық нейрондар қозатын уақыттан әлдеқайда ерте. Нейрондық культуралардағы және гиппокамп кесінділеріндегі эксперименттік модельдерде домоин қышқылы (DoA) сияқты глутаматтық рецепторлардың агонистерін қолдану екі фазалы Ca^{2+} -жауабын тудырады: минорлы ГАМКергиялық популяциядағы жедел реакция және негізгі нейрон массасындағы баяу жауап [7-9]. Бұл жағдайға ГАМК-тәуелді механизмнің қатысуының маңызды дәлелі – бикикуллин сияқ-

ты ГАМК(A) рецепторларының ингибиторларының қозуды толығымен немесе айтарлықтай дәрежеде тоқтатады, бұл бүкіл нейрондық популяцияның синхронды белсендірілуіне әкеледі. Сонымен қатар, ГАМК-тәуелді қозудың амплитудасын бақылау функциясын ғана емес, сонымен қатар нейрондық жауаптың рассинхрондалу функциясын да орындайды, бұл постсинапстық нейрондардағы Cl⁻ градиенттерінің гетерогенділігімен байланысты. Осылайша, ГАМК-ергиялық нейрондардың бірегей молекулалық рецепторлық құрамымен делдал болатын тікелей реакциясы гиперсинхрондалуды болдырмаудың және нейрондық желінің тұрақтылығын сақтаудың негізгі механизмі болып табылады [11-13].

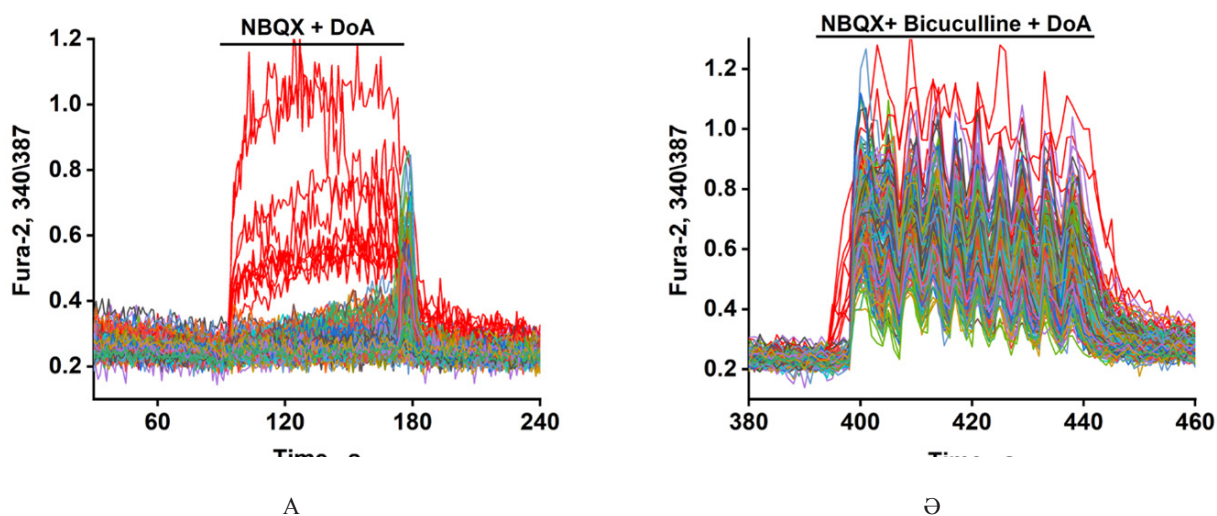
1А суретте пульстік культурадағы (14 DIV) нейрондардағы [Ca²⁺]_i өзгерісі KA және AMPA рецепторларының агонисті – DoA-ны, ГАМК(A) рецепторының ингибиторы – бикикуллинді және оның аясындағы DoA-ны кезең-кезеңімен қосуға жауап ретінде көрсетілген. Көрсетілгендей, DoA минорлы нейрон популяциясында (қызыл қисықтар) Ca²⁺-тың жылдам жоғарылауын (орташа есеппен нейрондардың 14% ± 5%) және қалған нейрондарда кідірілген жауапты тудырады. Бұрын көрсетілгендей DoA-ға жылдам жауап бер-

ген нейрондар ГАМК-ергиялық болып табылады және (Ca²⁺- өткізгіш Каинаттық рецепторлар) CP-КА және (Ca²⁺-өткізгіш AMPA Рецепторлары) CP-AMPA рецепторларын экспрессиялайтын нейрондар популяциясынан тұрады. ГАМК-(A) рецепторларының ингибиторы – бикикуллин қалған нейрондардың қозу кідірісін айтарлықтай дәрежеде алып тастайды, бұл кідіріске ГАМК-тың қатысатындығын көрсетеді. Бикикуллин сонымен қатар постсинапстың Cl⁻-каналдарының жабылуынан болатын деполяризация есебінен (синхронды синапстық ағымдар) CCA импульстерінің амплитудасын арттырады [14-18].

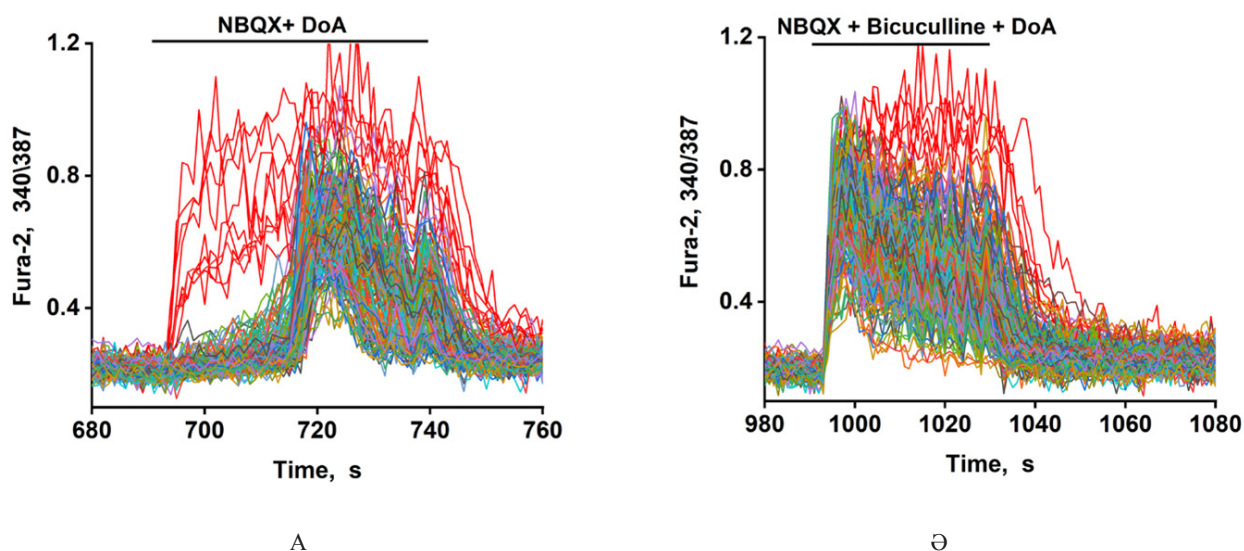
Уақыт шкаласы бойынша кеңейтілген 1А сурет қалған нейрондардың кідірілген жауабының синхронды емес екенін және ГАМК(A) каналдарының ашылуынан туындайтын потенциал ығысуының шамасын анықтайтын әр нейрондағы Cl⁻-иондарының градиентіне байланысты екенін көрсетеді. Бұрын культурадағы нейрондардың осы параметр бойынша гетерогенді екендігі көрсетілген болатын. Осылайша, ГАМК-тәуелді кідірістің қосымша функциясы гиперқозуға жауап ретінде нейрондардың жауабын рассинхрондауда болып табылады [19-21].



1-сурет – ГАМК-тәуелді қозудың уақыттық динамикасын бақылау: Гиппокамп нейрондарының DoA-ға ГАМК-арқылы кідіріспен және рассинхрондалумен (А) екі фазалы Ca²⁺-жауабы және оның бикикуллинмен жойылуы (Ә)



2-сурет – ГАМК-тәуелді тежелуде CP-КА рецепторларының ролі: AMPA рецепторларының блокадасы жағдайындағы гиппокамп нейрондарының DoA-ға Ca^{2+} -жауабы (А) және ГАМК-арқылы кідірістің бикикуллинмен жойылуы (Ә)



3-сурет – ГАМК-арқылы қозу кідірісінің DoA концентрациясына тәуелділігі: DoA концентрациясын арттырған кезде глутаматтық нейрондардың жауап кідірісінің азаюы (А) және жоғары қозу жағдайында кідірістің бикикуллинмен толық жойылуы (Ә)

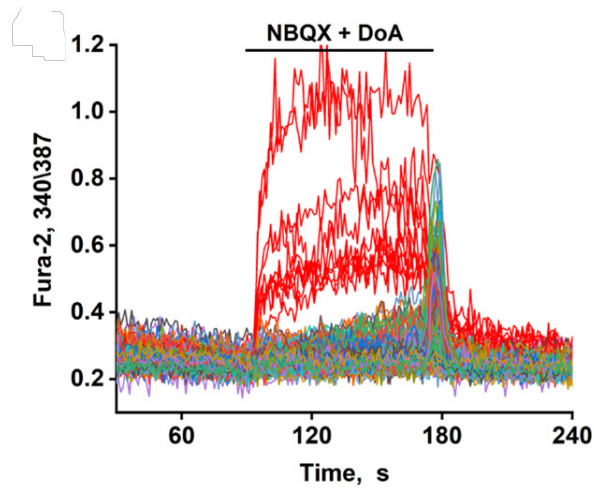
Бұған дейін AMPA рецепторларының ингибиторы – NBQX-тің аясындағы DoA тек КА рецепторларын ғана белсендіретіні көрсетілген болатын. 2А суреттен көрініп тұрғандай, NBQX қатысуымен 100 нМ концентрациядағы DoA CP-КА рецепторларын қамтитын ГАМКергиялық нейрондарда тікелей сигналды индукциялайды (қызыл қисықтар) және глутаматтық нейрондардың жауабындағы кідірісті одан да ұзаққа созды (80 с) (сұр-көк-жасыл қисықтар). CP-AMPA

бар нейрондардың үлесі кері – олар CP-КА нейрондарын иннервациялау арқылы кідіріс уақытын қысқартады. DoA концентрациясын 500 нМ-ға дейін арттыру кідіріс уақытының қысқаруына және қалған жасушалардың ертерек қозуына әкеледі, бұл агонист концентрациясының артуы кезінде баяу деполяризациялаушы токтың ұлғаюын көрсетеді (3А сурет). Бикикуллин қатысуымен агонисттің төмен концентрациясында кідіріс әлі де байқалады (2Ә сурет), ал DoA-ның

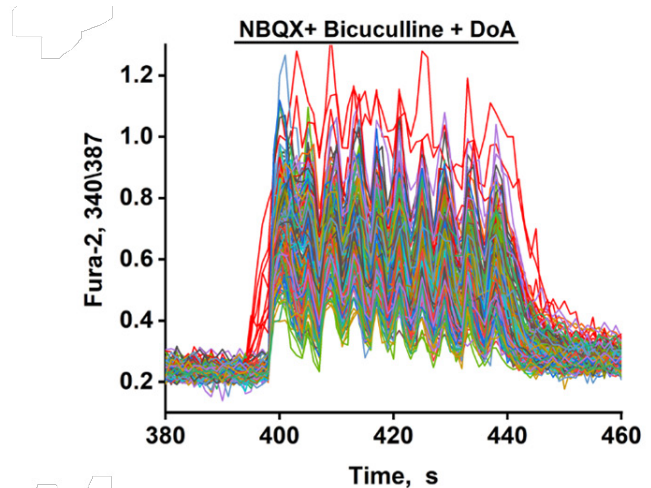
жоғары концентрациясында ол мүлде жоқ болады (3Ә сурет).

Осылайша, ГАМКергиялық нейрондардың екі популяциясы да DoA-ға тікелей жауап береді. Бірақ қалған нейрондарға тежегіш әсері негізінен CP-КА рецепторларымен және сәйкесінше, оларды қамтитын ГАМК-нейрондарымен шартталған.

реді. Бірақ қалған нейрондарға тежегіш әсері негізінен CP-КА рецепторларымен және сәйкесінше, оларды қамтитын ГАМК-нейрондарымен шартталған.

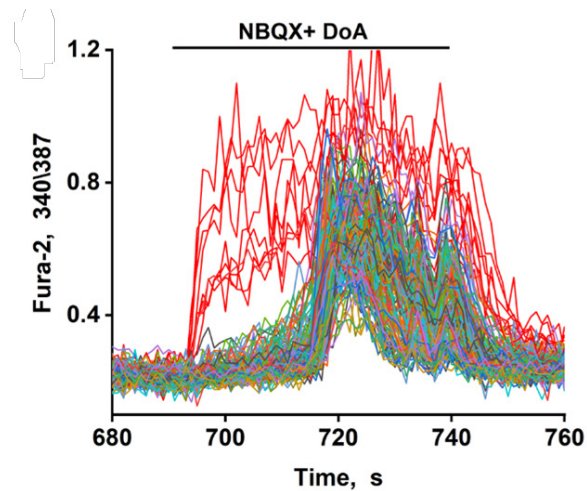


A

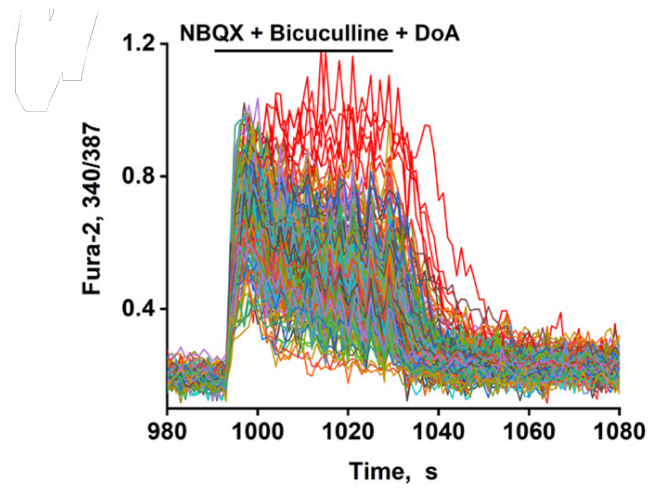


Ә

4-сурет – AMPA-блокадасы жағдайындағы ГАМКергиялық нейрондардың DoA-ға Ca²⁺-жауабы, CP-КА рецепторымен делдал болатын 80 с кідірісті көрсететін (А), және ГАМК(A) рецепторларының ингибиторымен ГАМК-тәуелді кідірістің жойылуы (Ә).



A



Ә

5-сурет – ГАМК-арқылы қозу кідірісінің агонист концентрациясына тәуелділігі: DoA концентрациясын арттырған кезде глутаматтық нейрондардың жауап кідірісінің 80 с-тан 20 с-қа дейін азаюы (А) және DoA-ның жоғары концентрациясы жағдайында ГАМК(A) рецепторларының ингибиторымен кідірістің толық жойылуы (Ә).

Бұған дейін AMPA рецепторларының ингибиторы – NBQX-тің аясындағы DoA тек KA рецепторларын ғана белсендіретіні көрсетілген болатын. 4A суреттен көрініп тұрғандай, NBQX қатысуымен 100 нМ концентрациядағы DoA CP-КА рецепторларын қамтитын ГАМКергиялық нейрондарда тікелей сигналды индукциялайды (қызыл қисықтар) және глутаматтық нейрондардың жауабындағы кідірісті одан да ұзаққа созады (80 с) (сұр-көк-жасыл қисықтар). CP-AMPA бар нейрондардың үлесі кері – олар CP-КА нейрондарын иннервациялау арқылы кідіріс уақытын қысқартады. DoA концентрациясын 500 нМ-ға дейін арттыру кідіріс уақытының қысқаруына және қалған жасушалардың ертерек қозуына әкеледі, бұл агонист концентрациясының артуы кезінде баяу деполяризациялаушы токтың ұлғаюын көрсетеді (5A сурет). Бикукуллин қатысуымен агонисттің төмен концентрациясында кідіріс әлі де байқалады (4Ә сурет), ал DoA-ның жоғары концентрациясында ол мүлде жоқ болады (5Ә сурет). Осылайша, ГАМКергиялық нейрондардың екі популяциясы да DoA-ға тікелей жауап береді [22-24]. Алайда, қалған нейрондарға тежегіш әсері негізінен CP-КА рецепторларымен және сәйкесінше, оларды қамтитын ГАМК-нейрондарымен шартталған. ГАМКергиялық нейрондардың тікелей реакциясының табиғаты, шамасы, олардың жоғары қозушылығында және CP-AMPA және CP-КА рецепторларының глутаматтың төмен дозаларымен белсендірілу қабілетінде болып отыр. Кідірістің негізгі механизмі постсинапстық ГАМК(A) рецепторларының белсендірілуінен туындаған гиперполяризацияға негізделген, өйткені бұл кідіріс ГАМК(A) рецепторларының ингибиторы – бикукуллинмен айтарлықтай дәрежеде жойылады (1A, 2Ә, 3Ә суреттер). 1A суретте кідіріс ұзақтығының әртүрлі нейрондарда әр түрлі екендігі көрсетілген. ГАМК(A) R-тәуелді нысана жасушаларының гиперполяризациясы Cl⁻-иондарының градиентіне байланысты. Бұған дейін нейрондардың ГАМК(A) рецепторларының тежелуіне жауап ретіндегі деполяризация дәрежесі бойынша ерекшеленетіні көрсетілген болатын, бұл әртүрлі нейрондардағы Cl⁻-градиентінің әртүрлі екенін көрсетеді және жеке нейрондардағы кідірістің гетерогенділігін түсіндіруі мүмкін (1A сурет), сонымен қатар нейрондардың рассинхрондалуына әкелуі мүмкін. Сонымен қатар CP-AMPA рецепторларын экспрессиялайтын ГАМКергиялық нейрондардың CP-КА рецепторларын экспрес-

сиялайтын ГАМКергиялық нейрондарды иннервациялайтынын ескере отырып, NBQX арқылы AMPA рецепторларын бөсеңдету, шамасы, CP-КА-ны қамтитын ГАМКергиялық нейрондарды босатады, олардың ГАМК секрциясын арттырады және глутаматергиялық нейрондардың қозу кідірісін ұзартады (2A сурет). Осылайша, ГАМКергиялық нейрондардың екі тұқымдасы да DoA қозуына озық жауап бергенімен, глутаматтық нейрондардың жауап кідірісі негізінен CP-KAR-ды экспрессиялайтын ГАМКергиялық нейрондармен анықталады [25-27].

Кідіріс ұзақтығы ГАМК-ның әсер ету ұзақтығымен анықталады, өйткені ол бикукуллинмен жойылады. Кідіріс сонымен қатар ГАМК-ты кері қармау жүйелері арқылы тазалау уақытына, әр нейрондағы Cl⁻ иондарының жеке градиенттеріне және деполяризациялаушы токқа байланысты. DoA ГАМК-тан туындаған гиперполяризацияны ғана емес, сонымен қатар баяу деполяризацияны да тудырады (шамасы, кальций-өткізбейтін AMPA рецепторларының белсендірілуіне байланысты) [28-30]. Нәтижесінде, деполяризациялаушы каналдардың (Na⁺ және Ca²⁺) ашылу потенциалына жеткенде, барлық нейрондар қозады. Осылайша, кідіріс уақыты бөлінетін ГАМК-ның мөлшеріне ғана емес, сонымен қатар агонист концентрациясына пропорционалды баяу деполяризациялаушы токтың шамасына да байланысты (2Ә сурет). Бұл тәжірибеде байқалатын кідіріс ұзақтығының агонист концентрациясына кері тәуелділігін түсіндіреді (3A, Ә суреттер). Белсендіргіштердің үлкен концентрациялары әсер еткен кезде кідірістің азаюы байқалады.

Осылайша, CP-КА және CP-AMPA рецепторларын экспрессиялайтын нейрондар DoA-ға ғана емес, сонымен қатар қозудың басқа түрлеріне де тікелей жауап береді.

Қорытынды

Жүргізілген зерттеу нейрондық желіні тікелей тежеу механизмінде Ca²⁺-өткізгіш глутаматтық рецепторлардың (CP-AMPA және CP-KAR) негізгі ролін анықтауға мүмкіндік берді. CP-AMPA және CP-KAR экспрессиялайтын нейрондардың қозуға тікелей жауап беретіні анықталды. Алайда, функционалдық бөліну көрсетілді: тек CP-KAR бар нейрондар ғана қозуға глутаматергиялық нейрондардың жауабын тиімді кешіктіреді, негізгі тежегіш функцияны орындайды.

Сонымен қатар CP-AMPA бар нейрондар CP-KAR-ды қамтитын ГАМК-нейрондарының тежегіш әсерін әлсіретеді, бұл тежелудің күрделі желішілік реттелуін көрсетеді. CP-AMPA және CP-KAR-дың жалпы функциясы потенциалға тәуелді Ca^{2+} каналдарының (VDCC) және NMDA-рецепторларының (NMDARs) қатысуынсыз жасушаішілік Ca^{2+} -концентрациясын ($[\text{Ca}^{2+}]$) арттыру болып табылады. Бұл әрекет потенциалдарының шоғырларын генерациялауды талап етпей, козудың шекті деңгейінен төмен ГАМК секрециясының белсендірілуін қамтамасыз етеді. Осылайша, осы рецепторлар арқылы делдал болатын ГАМК-тәуелді қозу кідірісі гиперқозуға жауап ретінде нейрондардың

жауабын рассинхрондаудың қосымша маңызды функциясын орындайды, бұл нейрондық желінің функционалдық тұрақтылығын сақтау және оның гиперсинхрондалуын болдырмау үшін қажетті шарт.

Қаржыландыру көзі

Ғылыми зерттеу жұмысын Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитеті қаржыландырды. AP19680470 «Эпилепсиялық белсенділік моделіндегі гиперқозудың реттелуіне фосфоинозитолдифосфаттың (PIP2) және калий каналдарының Kv7 қатысуы».

Әдебиеттер

1. Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Tyurin F.V., Malibayeva A.E., Kairat B.K., Tuleukhanov S.T. The Effect of Intracellular Calcium Buffer Bapta on Epileptiform Activity of Hippocampal Neurons // *International journal of molecular sciences*. – 2025. – Vol. 26, No 15. – P. 7596.
2. Gaidin S.G., Kosenkov A.M., Zinchenko V.P., Kairat B.K., Malibayeva A.E., Tuleukhanov S.T. Identification of Neurons Containing Calcium-Permeable AMPA and Kainate Receptors Using Ca^{2+} Imaging // *Bio-protocol*. – 2025. – Vol 15, No 3. – P. e5199.
3. Gaidin S.G., Maiorov S.A., Zinchenko V.P., Laryushkin D.P., Tuleukhanov S.T., Kairat B.K., Kosenkov A.M. Pharmacological inhibition of PLC and PKC triggers epileptiform activity in hippocampal neurons // *Epilepsy research*. – 2025. – Vol. 214. – P. 107570.
4. Cejas C.A., Buno W. Role of calcium-permeable AMPA receptors in dendritic excitability of hippocampal CA1 pyramidal cells // *J. Neurophysiol.* – 2017. – Vol. 117. – P. 1424–1436.
5. Chen Y.K., Chen H.Q., Liu X.Y. et al. Calcium-permeable AMPA receptors mediate feedforward inhibition in the somatosensory cortex // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 30. – P. 2005–2018.
6. Choi M.H., Jung H.H., Jo K. et al. GluA2-lacking AMPA receptors regulate neuronal vulnerability to excitotoxicity after cerebral ischemia // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – P. 1459–1466.
7. Cooper M., Moniri M., Mann E.O. Calcium-permeable AMPAR in hippocampal parvalbumin-expressing interneurons protect against memory interference // *Biorxiv*. – 2025. – [Электронный ресурс].
8. D'Ascenzo M., Trovato M., Cingolani A. CP-AMPA trafficking controls synaptogenesis and circuit development // *Neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 216. – P. 109153.
9. Diessel R., Vandael D.H. The contribution of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors to synaptic plasticity of inhibitory neurons // *Front. Synaptic Neurosci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 34.
10. Dougalis A., Topolnik L. CP-AMPA receptor-dependent long-term potentiation in interneurons: an NMDA receptor-independent mechanism of plasticity // *Cell Calcium*. – 2018. – Vol. 70. – P. 71–79.
11. Gaidin S.G., Kosenkov A.M., Zinchenko V.P. et al. Identification of Neurons Containing Calcium-Permeable AMPA and Kainate Receptors Using Ca^{2+} Imaging // *Curr. Protoc.* – 2025. – Vol. 5. – e160.
12. Hanjra T., Eltayeb N.M., Khaliq Z.M. GluK2-containing Kainate receptors modulate spontaneous GABA release and excitability in substantia nigra pars compacta neurons // *Elife*. – 2020. – Vol. 9. – e56363.
13. Kim S., Kim J., Kim H. et al. Distinct roles of GluA2-lacking AMPA receptors in synaptic function of inhibitory and excitatory neurons // *Neurosci. Res.* – 2021. – Vol. 165. – P. 55–61.
14. Klein M., Vyklicky V., Rulisek L., Ziff E.B. Functional properties of CP-AMPA receptors in neurological disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2023. – Vol. 44. – P. 320–332.
15. Kondo Y., Ikegaya Y., Koyama R. Homeostatic regulation of neuronal activity by Ca^{2+} -permeable AMPA receptors // *Neurochem. Int.* – 2016. – Vol. 98. – P. 12–19.
16. Lalanne T., Vandael D.H., Mulle C. The specific expression of Ca^{2+} -permeable AMPA receptors at excitatory connections to interneurons // *Cereb. Cortex*. – 2016. – Vol. 26. – P. 1198–1209.
17. Lee C.C., Chen Y.W., Lai P.F. et al. Kainate receptor modulation of synaptic plasticity in the hippocampus: a molecular perspective // *Mol. Brain*. – 2019. – Vol. 12. – P. 73.
18. Marques J.M., Mulle C., Lerma J. Auxiliary subunits of ionotropic glutamate receptors in synaptic transmission and plasticity // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 599–615.

19. Migneault E., Lalanne T., Mulle C., Topolnik L. Synapse type-dependent expression of calcium-permeable AMPA receptors // *Front. Synaptic Neurosci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 34.
20. Mohamad O., Paternain A.V., Vandael D.H. et al. Kainate Receptor Antagonists: Recent Advances and Therapeutic Perspective // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 1908.
21. Neuhaus H., Monyer H. The interplay between CP-AMPA receptors and NMDA receptors in dendritic computations // *Hippocampus.* – 2017. – Vol. 27. – P. 114–125.
22. Paternain A.V., Herrera M.T., Lerma J. Kainate receptor-mediated calcium signals in GABAergic interneurons // *Mol. Brain.* – 2016. – Vol. 9. – P. 44.
23. Rozov A., Mohamad O., Monyer H., Burnashev N. The role of Ca²⁺-permeable AMPA/Kainate receptors in oligodendrocyte precursor cells excitotoxicity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113. – P. 8352–8357.
24. Savtchouk I., Liu S.J. Regulation of calcium-permeable AMPA receptors in physiological and pathological states // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 156. – P. 107663.
25. Schmitz D., Vandael D.H. The emerging role of Ca²⁺-permeable AMPA receptors in chronic pain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 600–612.
26. Sun Y., Li X., Wang Y. et al. Calcium Permeable-AMPA Receptors and Excitotoxicity in Neurological Disorders // *Front. Neural Circuits.* – 2021. – Vol. 15. – P. 711564.
27. Vandael D.H., Mulle C., Lalanne T. Kainate receptors and the dynamics of inhibitory circuits // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2022. – Vol. 74. – P. 10–17.
28. Volterra A., Boutin J. The structural and functional heterogeneity of Ca²⁺-permeable AMPA/kainate receptors in hippocampal neurons // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595. – P. 165–180.
29. Wang J., Liu Y., Zhang C. et al. Activation of kainate receptor GluK2–Neto2 complex reveals new insights into receptor gating // *Cell.* – 2025. – Vol. 182. – P. 101–114.
30. Zinchenko V.P., Teplov I.Y., Kosenkov A.M., Gaidin S.G., Kairat B.K., Tuleukhanov S.T. Participation of calcium-permeable AMPA receptors in the regulation of epileptiform activity of hippocampal neurons // *Frontiers in synaptic neuroscience.* – 2024. – Vol. 16. – P. 1349984.

References

1. Zinchenko, V.P., Teplov, I.Y., Tyurin, F.V., Malibayeva, A.E., Kairat, B.K., Tuleukhanov, S.T. (2025). The Effect of Intracellular Calcium Buffer Bapta on Epileptiform Activity of Hippocampal Neurons. *International journal of molecular sciences*, vol. 26(15), pp. 7596.
2. Gaidin, S.G., Kosenkov, A.M., Zinchenko, V.P., Kairat, B.K., Malibayeva, A.E., Tuleukhanov, S.T. (2025). Identification of Neurons Containing Calcium-Permeable AMPA and Kainate Receptors Using Ca²⁺ Imaging. *Bio-protocol*, vol 15(3), e5199.
3. Gaidin, S. G., Maiorov, S. A., Zinchenko, V. P., Laryushkin, D. P., Tuleukhanov, S. T., Kairat, B. K., Kosenkov, A. M. (2025). Pharmacological inhibition of PLC and PKC triggers epileptiform activity in hippocampal neurons. *Epilepsy research*, vol. 214, pp. 107570.
4. Cejas, C.A., Buno, W. (2017) Role of calcium-permeable AMPA receptors in dendritic excitability of hippocampal CA1 pyramidal cells. *J. Neurophysiol.*, vol. 117, pp. 1424–1436.
5. Chen, Y.K., Chen, H.Q., Liu, X.Y. et al. (2020) Calcium-permeable AMPA receptors mediate feedforward inhibition in the somatosensory cortex. *Cell Rep.*, vol. 30, pp. 2005–2018.
6. Choi, M.H., Jung, H.H., Jo, K. et al. (2018) GluA2-lacking AMPA receptors regulate neuronal vulnerability to excitotoxicity after cerebral ischemia. *Stroke*, vol. 49, pp. 1459–1466.
7. Cooper, M., Moniri, M., Mann, E.O. (2025) Calcium-permeable AMPAR in hippocampal parvalbumin-expressing interneurons protect against memory interference.¹ *Biorxiv*. [Preprint].
8. D’Ascenzo, M., Trovato, M., Cingolani, A. (2022) CP-AMPA trafficking controls synaptogenesis and circuit development. *Neuropharmacology*, vol. 216, p. 109153.
9. Diessel, R., Vandael, D.H. (2018) The contribution of Ca²⁺-permeable AMPA receptors to synaptic plasticity of inhibitory neurons. *Front. Synaptic Neurosci.*, vol. 10, p. 34.
10. Dougalis, A., Topolnik, L. (2018) CP-AMPA receptor-dependent long-term potentiation in interneurons: an NMDA receptor-independent mechanism of plasticity. *Cell Calcium*, vol. 70, pp. 71–79.
11. Gaidin, S.G., Kosenkov, A.M., Zinchenko, V.P. et al. (2025) Identification of Neurons Containing Calcium-Permeable AMPA and Kainate Receptors Using Ca²⁺ Imaging. *Curr. Protoc.*, vol. 5, p. e160.
12. Hanjra, T., Eltayeb, N.M., Khaliq, Z.M. (2020) GluK2-containing Kainate receptors modulate spontaneous GABA release and excitability in substantia nigra pars compacta neurons. *Elife*, vol. 9, p. e56363.
13. Kim, S., Kim, J., Kim, H. et al. (2021) Distinct roles of GluA2-lacking AMPA receptors in synaptic function of inhibitory and excitatory neurons. *Neurosci. Res.*, vol. 165, pp. 55–61.
14. Klein, M., Vyklicky, V., Rulisek, L., Ziff, E.B. (2023) Functional properties of CP-AMPA receptors in neurological disorders. *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 44, pp. 320–332.
15. Kondo, Y., Ikegaya, Y., Koyama, R. (2016) Homeostatic regulation of neuronal activity by Ca²⁺-permeable AMPA receptors. *Neurochem. Int.*, vol. 98, pp. 12–19.
16. Lalanne, T., Vandael, D.H., Mulle, C. (2016) The specific expression of Ca²⁺-permeable AMPA receptors at excitatory connections to interneurons. *Cereb. Cortex*, vol. 26, pp. 1198–1209.

17. Lee, C.C., Chen, Y.W., Lai, P.F. et al. (2019) Kainate receptor modulation of synaptic plasticity in the hippocampus: a molecular perspective. *Mol. Brain*, vol. 12, p. 73.
18. Marques, J.M., Mulle, C., Lerma, J. (2023) Auxiliary subunits of ionotropic glutamate receptors in synaptic transmission and plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 24, pp. 599–615.
19. Migneault, E., Lalanne, T., Mulle, C., Topolnik, L. (2018) Synapse type-dependent expression of calcium-permeable AMPA receptors. *Front. Synaptic Neurosci.*, vol. 10, p. 34.
20. Mohamad, O., Paternain, A.V., Vandael, D.H. et al. (2023) Kainate Receptor Antagonists: Recent Advances and Therapeutic Perspective. *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, p. 1908.
21. Neuhaus, H., Monyer, H. (2017) The interplay between CP-AMPA and NMDA receptors in dendritic computations. *Hippocampus*, vol. 27, pp. 114–125.
22. Paternain, A.V., Herrera, M.T., Lerma, J. (2016) Kainate receptor-mediated calcium signals in GABAergic interneurons. *Mol. Brain*, vol. 9, p. 44.
23. Rozov, A., Mohamad, O., Monyer, H., Burnashev, N. (2016) The role of Ca²⁺-permeable AMPA/Kainate receptors in oligodendrocyte precursor cells excitotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 113, pp. 8352–8357.
24. Savtchouk, I., Liu, S.J. (2019) Regulation of calcium-permeable AMPA receptors in physiological and pathological states. *Neuropharmacology*, vol. 156, p. 107663.
25. Schmitz, D., Vandael, D.H. (2021) The emerging role of Ca²⁺-permeable AMPA receptors in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 22, pp. 600–612.
26. Sun, Y., Li, X., Wang, Y. et al. (2021) Calcium Permeable-AMPA Receptors and Excitotoxicity in Neurological Disorders. *Front. Neural Circuits*, vol. 15, p. 711564.
27. Vandael, D.H., Mulle, C., Lalanne, T. (2022) Kainate receptors and the dynamics of inhibitory circuits. *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 74, pp. 10–17.
28. Volterra, A., Boutin, J. (2017) The structural and functional heterogeneity of Ca²⁺-permeable AMPA/kainate receptors in hippocampal neurons. *J. Physiol.*, vol. 595, pp. 165–180.
29. Wang, J., Liu, Y., Zhang, C. et al. (2025) Activation of kainate receptor GluK2–Neto2 complex reveals new insights into receptor gating. *Cell*, vol. 182, pp. 101–114.
30. Zinchenko, V.P., Teplov, I.Y., Kosenkov, A.M., Gaidin, S.G., Kairat, B.K., Tuleukhanov, S.T. (2024). Participation of calcium-permeable AMPA receptors in the regulation of epileptiform activity of hippocampal neurons. *Frontiers in synaptic neuroscience*, vol. 16, pp. 1349984.

Авторлар туралы мәлімет:

С. Тулеуханов – биология ғылымдарының докторы, профессор, ҚР ҰҒА академигі, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасының зерттеуші профессоры (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz).

В.П. Зинченко – биология ғылымдарының докторы, профессор, РФА ПБЗФО ФЗО “Ресей Ғылым академиясының Жасуша биофизикасы институты” ФМБФМ Жасушаишілік сигнализация зертханасының меңгерушісі (Пушино қ., Ресей Федерациясы, e-mail: vpz@mail.ru).

А.Е. Малибаева – Докторант, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Aarailym.Malibayeva@kaznu.kz).

С.Б. Оразова – б.ғ.к., әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биотехнология кафедрасының аға оқытушысы (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Saltanat.Orazova@kaznu.kz).

Б.Қ. Қайрат – Ph.D., әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті биофизика, биомедицина және нейроғылым кафедрасы меңгерушісінің ФИЖ және ХБ жөніндегі орынбасары (Алматы қ., Қазақстан Республикасы, e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz).

Information about the authors:

S. Tuleuhanov – Doctor of Biological Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Research Professor at the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz).

V.P. Zinchenko – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Intracellular Signaling, Institute of Cell Biophysics, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences” (Pushchino, Russian Federation, e-mail: vpz@mail.ru).

A.E. Malibayeva – PhD Student, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Aarailym.Malibayeva@kaznu.kz).

S.B. Orazova – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer at the Department of Biotechnology, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Saltanat.Orazova@kaznu.kz).

B.K. Kairat – PhD, Deputy Head of the Department of Biophysics, Biomedicine and Neuroscience for Research, Innovation and International Relations, Al-Farabi Kazakh National University (Almaty, Republic of Kazakhstan, e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz).

Сведения об авторах:

С. Тулеуханов – доктор биологических наук, профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, исследователь-профессор кафедры биофизики, биомедицины и нейронаук Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан, e-mail: Sultan.Tuleuhanov@kaznu.kz).

В.П. Зинченко – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией внутриклеточной сигнализации Института клеточной биофизики Федерального исследовательского центра «Пуцинский научный центр биологических исследований Российской академии наук» (Пуцино, Российская Федерация, e-mail: vprz@mail.ru).

А.Е. Малибаева – PhD-докторант Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан, e-mail: Arailym.Malibaeva@kaznu.kz).

С.Б. Оразова – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биотехнологии Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан, e-mail: Saltanat.Orazova@kaznu.kz).

Б.К. Кайрат – PhD, заместитель заведующего кафедрой биофизики, биомедицины и нейронаук по научной работе, инновациям и международным связям Казахского национального университета имени аль-Фараби (Алматы, Казахстан, e-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz).

*Келін түсті: 17 шілде 2025 жыл
Қабылданды: 20 қараша 2025 жыл*