



Министерство науки и высшего
образования Российской
Федерации

Российское научное общество
патофизиологов

Федеральное государственное
бюджетное научное
учреждение «Научно-
исследовательский институт
общей патологии и
патофизиологии»

КОНФЕРЕНЦИЯ

к 100-летию со дня рождения

профессора Бориса Израилевича Ходорова

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

ИОННОГО ТРАНСПОРТА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

г. Москва, 17 января 2022 г.



Борис Израилевич Ходоров

(17 января 1922 – 5 июля 2014)

Советский и Российский физиолог, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР (1985), заслуженный деятель науки РФ (1994), руководитель секции физиологии клетки Московского физиологического общества.

Борис Израилевич один из создателей отечественной школы исследований по биофизике мембран и нейрофизиологии. Родился в Керчи. В 1934 г. семья переехала в Севастополь. Окончив в 1939 году с отличием среднюю школу, Борис Ходоров поступил в Харьковский медицинский

институт, где с первого курса начал заниматься экспериментами на кафедре нормальной физиологии. Когда началась война, их курс был эвакуирован в Среднюю Азию, где Борис продолжал учебу и занятия физиологией в Ташкентском медицинском институте. В августе 1944 года Ходоров окончил с отличием институт и был мобилизован в ряды Красной армии на должность старшего врача в гаубичный артиллерийский полк 1-го Белорусского фронта. Был дважды контужен, награждён орденами Красной звезды и Отечественной войны, а также медалями «За освобождение Варшавы», «За взятие Берлина», «За победу над Германией».

Борис Израилевич был демобилизован по ходатайству академика Е.Б. Бабского и в 1946–1957 гг. работал ассистентом кафедры физиологии МГПИ им. Ленина. В 1949 году Ходоров защитил кандидатскую диссертацию.

В 1953 году во многих научных учреждениях страны внезапно была произведена «реорганизация кадров», связанная с «делом врачей». В результате вместе с двумя десятками других научных сотрудников еврейской национальности Б. Ходоров был уволен и долго не мог устроиться в Москве на работу по специальности. Только в 1957 году он был избран на должность старшего научного сотрудника в Институт хирургии им. А.В. Вишневского, где впоследствии возглавил лабораторию биофизических исследований.

Лаборатория стала кузницей знаний и талантливых исследователей. Вместе с учениками и коллегами Ходоров создал электрофизиологические установки для регистрации электрических сигналов в перехватах Ранвье изолированных нервных волокон. На этом объекте изучали влияние различных анестетиков и других веществ на генерацию потенциалов действия. Был сделан ряд открытий по расшифровке механизмов действия нейротоксинов и местных анестетиков на возбудимость мембран. Эти работы являлись важными кирпичиками знаний о механизмах функционирования ионных каналов. Они вошли в учебники, книги и руководства по биофизике и физиологии нервной системы.

Многие идеи и результаты исследований были далеко впереди эпохи. Например, ещё в 1969 году, когда представления об аминокислотной и структурной организации ионных каналов были неизвестны, Ходоров и соавторы предложили молекулярный механизм действия местных анестетиков на натриевые каналы, правильность которого была напрямую подтверждена американскими учеными только через пятьдесят лет, после получения в 2011 году кристаллической структуры натриевого канала.

В разгар перестройки, в 1988 году, новое руководство института решило закрыть лабораторию биофизических исследований, как не соответствующую профилю работы Института. Большинство сотрудников перевели в другие отделы, часть оборудования забрали. Ходоров с несколькими

ближайшими учениками и остатками оборудования перешел в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. Начался очень трудный этап научной деятельности, когда в уже солидном (пенсионном) возрасте нужно было начинать почти с нуля организацию новой лаборатории в очень тяжелое для науки время. Для работы в новом институте необходимо было кардинально сменить экспериментальные модели и задачи исследований. У Ходорова зародился интерес к проблеме гибели нейронов. Окончательно идея нового направления — патофизиология нейронов головного мозга — сформировалась в ходе поездки в США с Г.Н. Крыжановским. А в 2001 году новым директором института, академиком А.А. Кубатиевым, была создана лаборатория «Патологии ионного транспорта и внутриклеточной сигнализации». В результате Ходоров с сотрудниками создал новое для науки в России направление по исследованию молекулярно-клеточных основ нейротоксичности. Пионерские работы по изучению нарушения кальциевого гомеостаза нейронов мозга при гиперстимуляции глутаматных рецепторов, а также по выяснению роли митохондрий в нейротоксичности клеток мозга получили широкое международное признание.

Научные труды Б.И. Ходорова посвящены вопросам ионных и молекулярных механизмов действия биологически активных веществ на возбудимые клетки, взаимодействию условных и безусловных двигательных оборонительных рефлексов, механизмам проведения нервных импульсов по геометрически

неоднородным нервным волокнам, ионным механизмам гибели нервных клеток при кислородной недостаточности и др.

Благодаря редкому таланту общения и умению привлекать к себе интересных, творческих людей Ходоров сформировал целую плеяду ученых, плодотворно работающих вместе с ним, а также в ведущих научных центрах России и разных странах мира.

Он автор монографий «Проблема возбудимости» (М., 1969), «Общая физиология возбудимых мембран» (М., 1975), «Природные нейротоксины – активаторы натриевых каналов возбудимых мембран нервных и мышечных клеток» (М., 1990), а также соавтор учебника «Физиология человека» (1966), переведенного на многие иностранные языки. Борис Израилевич был членом совещательных коллегий журналов "Биологические мембраны", "Neuroscience" и "Cell and Molecular Neurobiology"

Материал подготовлен на основе статьи «Ходоров, Борис Израилевич» в Википедии

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе научной конференции, **«Патофизиология ионного транспорта и внутриклеточной сигнализации»**, которая состоится в Москве 17 января 2022 г. в Научно-исследовательском институте общей патологии и патофизиологии (г. Москва, ул. Балтийская, дом 8, 4 этаж).

Цель конференции: обсуждение современных проблем нейробиологии и электрофизиологии с привлечением ученых, живущих в России и за рубежом, которые были учениками профессора Б.И. Ходорова или работали совместно с ним.

Тематика конференции: рассмотрение механизмов возникновения нервного импульса, его передачи в тело нейрона, преобразования в каскад внутриклеточных сигнальных и ферментативных процессов, включая регуляцию транскрипции и трансляции, а затем дальнейшую передачу в нейрональную сеть для коллективной обработки информации, что является фундаментальной основой работы мозга как центра управления организмом. Изучение всех этих процессов, происходящих в нормальных или патологических режимах, требует решения многочисленных задач и привлечения как традиционных, так и самых современных методов исследования. Но самое главное, это обмен опытом между сформировавшимися и молодыми учеными.

Очерк воспоминаний

Первые ученики появились у Бориса Израилевича Ходорова в те далекие времена, когда безусловным признанием было сокращение полного имени и отчества до первых букв. Достаточно было произнести в разговоре «БИ» и сразу было ясно о ком речь. Многочисленные ученики и попавшие под обаяние его личности, не забывали о юбилеях БИ и публиковали воспоминания, в которых передали дух эпохи и яркие черты личности юбиляра. Столь внушительная дата, 100-летие со Дня рождения, предполагает выделение самых главных особенностей личности БИ и времени, в котором он прожил свою яркую жизнь.

Практически любой шаг в жизни БИ требовал борьбы и преодоления – иногда в самом прямом смысле, если вспомнить путь фронтового врача, отмеченного орденами и ранениями. Постоянная готовность к борьбе приводила к успеху в, казалось бы, совершенно неподходящих условиях. Например, в таких (позволим цитату о тяжелых для науки и жизни 90-х годах): «1991 год. Угрожающий дефицит еды и одежды. Очереди. Лабораторию закрыли. Возраст пенсионный. Молодые и полные сил ученики выбрали очевидные решения и продолжили научную жизнь в далеких оазисах. Однако БИ не привык уступать тяжелым обстоятельствам. На вызов судьбы он ответил созданием «с нуля» нового направления и новой лаборатории, в которой воспитал новое поколение учеников. Возрожденная ходоровская электрофизиологическая школа

расширила знания о механизмах повреждения нейронов. Легко и изящно БИ шагнул в новую для себя область – физиологию митохондрий» (БМ, 2002, т. 19, № 1, с. 3).

Нам трудно представить себе переживания врачей-фронтовиков, которых выгнали из институтов (хорошо, если только выгнали, и хорошо, если не в Сибирь) в связи с «делом врачей» в далекие 50-е годы. Они имели полное моральное право плюнуть в ответ на безумную власть и хотя бы в перспективе подумать об иных берегах. Однако моральная высота таких ученых, как БИ (а он был не один, его ученикам посчастливилось застать поколение ученых-фронтовиков, таких как друзья БИ академик Виктор Гурфинкель и легенда отечественной физиологии профессор Лев Шик) не позволила сдаться силе обстоятельств. Судьба в лице академика Александра Александровича Вишневого помогла вновь обрести возможность вести научную работу. В Ленинской библиотеке (туда еще пускали, хотя с работы выгнали) случайно встретились генерал и младший офицер. «Скажи, где я тебя видел? В медсанбате, товарищ генерал!» - «Позвони мне, я тебе помогу!». Так БИ вновь обрел работу. Беда миновала – но это только на поверхностный взгляд. В 50-х годах царило Павловское учение, от которого ни влево, ни вправо... Оказавшись зажатым в тесной псевдонаучной парадигме, БИ и здесь показал характер – в своей докторской диссертации он возмутительно противоречил тогдашней официальной доктрине. Безвестный соискатель не побоялся

спорить с авторитетным академиком. Результат – защита провалилась. Отметим еще одну черту БИ, которая заслуживает не меньшего внимания, чем его бойцовская (скрытая за безупречной вежливостью) натура. Подготовка диссертации в рамках господствующего «учения» требовала исключительно выверенного и четкого научного стиля, чтобы избежать возможных разных толкований и соответствующих последствий. Именно тогда БИ отшлифовал свой безупречный русский язык, знание которого требовал и от учеников. Представьте себе такой эпизод из жизни БИ. Молодой и амбициозный выпускник легендарного в далекие 70-е годы московского Физтеха приносит ему на подпись свою дипломную работу, по которой уже опубликованы статьи, в том числе в престижном иностранном журнале. Выпускник привык к заслуженно отличным оценкам и не сомневался, что шеф подмахнет диплом, который далее и читать-то никто не будет. О чем тут думать? Все материалы дипломной работы давно согласованы и опубликованы, выводы сомнений не вызывают, так стоит ли тратить дорогое время? Странно, но БИ попросил оставить ему дипломную работу на сутки. Получив ее обратно, студент обомлел – каждая (именно каждая!) страница была полностью переписана рукой БИ (тогда не было компьютеров, работы печатали на одной половине листа, а вот на другую – чистую - можно было внести рукописные правки). Сухо распрощавшись и кипя от возмущения, студент отправился переделывать готовый и даже переплетенный манускрипт.

Озарение и стыд пришли во время перепечатывания переписанного рукой БИ своей дипломной работы. Оригинал был ужасен! Урок запомнился на всю жизнь. Казалось бы, это мимолетная страница жизни БИ – потратить день на необязательную правку текста студента. А ведь он правил еще и докторские диссертации ученых с периферии, к которым не имел формального отношения, причем тратил на это отнюдь не день жизни. И здесь уместно обратить внимание на принципиальную черту личности БИ. У него не было того, что можно было бы назвать творческим отдыхом – природа, дача, машина, рыбалка и т.п. Вся его жизнь была поглощена неустанной работой. В его библиотеке были собраны тысячи оттисков статей – и это до эры интернета и ныне доступных цифровых баз данных. Были даже зарубежные диссертации. Откуда взялось это богатство? Его происхождение основано на сотнях писем зарубежным ученым, которые написал БИ. Эти письма не были стандартными открытками с запросами на оттиски статей. Нет, в них БИ разбирал статью автора, высказывал гипотезы, делал замечания – и просил прислать аналогичные работы. В результате БИ получал не только статьи, но и недоступные реактивы. Например, в своем почтовом ящике он обнаружил письмо с пакетиком батрахотоксина, который в те годы был недостижимой ценностью для большинства электрофизиологов всего мира. Результатом была серия классических работ по этому нейротоксину. Другим ответом на письма БИ были визиты

знаменитых ученых в его лабораторию. Рядом со своими экспериментальными установками ученики БИ могли общаться с Гарри Грундфестом (учитель Ходжкина и легенда электрофизиологии середины 20 века) и Бертом Сакманом (нобелиат за одиночные каналы). БИ притягивал к себе лучших профессионалов всего мира. Его другом был Бертил Хилле (автор «Ion Channels» - Библии электрофизиологов). Вот его слова (2007 год): «Борис, твой юбилей наступит через пару дней. Ты единственный ученый из тех, кого я знаю, который так много и так эффективно изучает ионные каналы даже после достижения возраста 80 лет, когда уже можно было бы комфортно пребывать в кресле с кошкой на руках, не зная, какое тысячелетие на дворе – да и не желая знать об этом. Интенсивность твоей научной жизни – предмет моего постоянного изумления и восхищения. Je t'embrasse». О жизни БИ написаны замечательные воспоминания Петра Брежестовского и Александра Соболевского. Современники, друзья и ученики БИ берегут память об этом удивительном человеке.

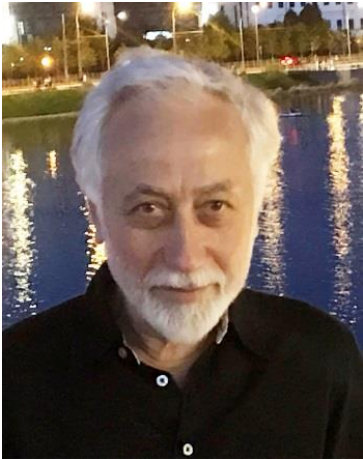
Лучший подарок учителю к юбилею – это продолжение жизни его школы, что показывает нынешняя юбилейная конференция, посвященная Борису Израилевичу Ходорову – яркой звезде на небе российской науки.

Сергей Ревенко, ученик БИ.

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

10.15 – 10.30	Регистрация участников
10:30 – 10:45	Вступительное слово. Морозов Сергей Георгиевич, чл.-корр. РАН, Директор ФГБНУ «НИИОПП»
10.45 – 11.15	<i>Брежестовский Петр Дмитриевич</i> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия Aix-Marseille University, INSERM, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France Натриевые каналы. Проблема возбудимости в свете новых представлений.
11.15 – 11.45	<i>Пинелис Всеволод Григорьевич</i> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ России, Москва Биоэнергетика митохондрий культивируемых нейронов в норме и патологии.
11.45 – 12.15	<i>Ревенко Сергей Владимирович¹,</i> <i>Тараканов И. А.², Тихомирова Л.Н.²</i> ¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, НИИ экспериментальной кардиологии, Москва ² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» Электроангиология — запоздалое дитя электрофизиологии.
12.15 – 12.45	<i>Большаков Алексей Петрович</i> ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва Последствия дегенерации холинергических нейронов переднего мозга и возможности их компенсации.

12.45 – 13.45	ПЕРЕРЫВ
13.45 – 14.15	<i>Зинченко Валерий Петрович</i> Институт биофизики клетки ФГБУН ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований РАН», г. Пущино Механизмы торможения гипервозбуждения ГАМКергическими нейронами, экспрессирующими кальций-проводящие каинатные и AMPA рецепторы.
14.15 – 14.45	<i>Горбачева Любовь Руфэлевна</i> ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова», ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва Роль рецепторов, активируемых протеазами, в регуляции уровня свободного кальция в клетках.
14.45 – 15.15	<u>Сурин Александр Михайлович</u>^{1,2}, Шарипов Р.Р.² ¹ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ России, Москва ² ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва Глутаматная эксайтотоксичность — оптогенетический подход к разгадке роли митохондрий в кальциевой дисрегуляции.
15.15 – 15.35	<u>Лизунова Наталья Владимировна</u>^{1,2}, <i>Волынникова Е.Н.</i>¹ ¹ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ России, Москва ² ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова», Москва Широкопольная визуализация коры головного мозга — возможности и проблемы
15.35 – 16.05	<u>Alexander Sobolevsky and Maria Yelshanskaya</u> Department of Biochemistry and Molecular Biophysics, Columbia University, New York, USA Structural insights into function of ionotropic glutamate receptors.



НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ:
ПРОБЛЕМА ВОЗБУДИМОСТИ В СВЕТЕ
НОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ.

Брежневский П.Д. ^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Казанский государственный
медицинский университет (КГМУ), г. Казань

² Aix-Marseille University, INSERM, INS, Institut
de Neurosciences des Systèmes, Marseille,
France

В 1969 году Б.И. Ходоров опубликовал монографию "Проблема возбудимости" в которой был проведён анализ механизмов клеточной возбудимости, рассмотрены биофизические свойства мембраны нервных волокон и клеток, природа потенциала покоя, кинетика ионных токов во время развития потенциала действия и рассмотрены многие другие вопросы. Особое внимание было уделено механизмам функционирования натриевых каналов.

За прошедшие полвека наши знания о принципах клеточной возбудимости необычайно расширились. Были клонированы многие семейства ионных каналов, описаны характеристики одиночных каналов, получены их кристаллические структуры. Доказано, что семейство потенциал-управляемых натриевых каналов состоит из 9 подтипов альфа субъединиц (Nav1.1-Nav1.9), каждая из которых имеет различные биофизические свойства, распределение в тканях организмов и

физиологические функции. Кроме того, клонировано четыре подтипа β -субъединиц, которые взаимодействуют α -субъединицами и модулируют их работу.

Генетические нарушения субъединиц натриевых каналов являются причиной многих патологий, в том числе наследственных форм периодического паралича, сердечной аритмии, хронической боли и эпилепсии. Например, основной причиной синдрома Драве, фармако-резистентной формы эпилепсии, являются мутации в Nav1.1 субъединице: описано более 1 500 мутаций.

В докладе будут обсуждаться новые достижения в понимании структурной организации и функций натриевых каналов, их роль в патофизиологии и возможности для открытия новых методов лечения.



БИОЭНЕРГЕТИКА МИТОХОНДРИЙ
КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НЕЙРОНОВ В НОРМЕ И
ПАТОЛОГИИ

Пинелис В.Г.

ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, г. Москва

В интактном нейроне биоэнергетика митохондрий тесно связана с изменениями ионных потоков через плазматическую мембрану и концентраций ионов в цитоплазме. Эти изменения осуществляются распространением потенциала действия по нейрональной сети, усиливаются и преобразуются в возбуждающие или тормозящие сигналы, благодаря выбросу различных нейротрансмиттеров в синаптическую щель. В центральной нервной системе основным возбуждающим нейромедиатором служит L-глутамат, обеспечивающий передачу более 40% всех возбуждающих сигналов между нейронами. Ионные потоки через глутамат-активированные ионотропные рецепторы сильно сдвигают внутриклеточный ионный баланс, и для его быстрого восстановления требуются значительные энергозатраты. По этой причине в нейронах более 90% синтеза АТФ осуществляют митохондрии за счет трансмембранного электрохимического потенциала (протонодвижущей силы) на внутренней мембране этих органелл. Около 2/3 этого потенциала приходится на электрический компонент ($\Delta\Psi_m$), который также обуславливает

такую важнейшую функцию, как поглощение Ca^{2+} при его избыточном поступлении по глутамат-активированным ионотропным рецепторам. В изолированных митохондриях максимальная скорость производства АТФ примерно удваивается на каждые 10 мВ увеличения $\Delta\Psi_m$. Скорость эмиссии активных форм кислорода резко растет при $\Delta\Psi_m$ выше 150-160 мВ. Тем самым величина $\Delta\Psi_m$ и ее регулирование могут быть ключевыми детерминантами здоровья, болезней и старения. Анализ митохондриального мембранного потенциала в живых клетках в сочетании с количественной респирометрией является важным инструментом для модульного кинетического и регуляторного анализа окислительного фосфорилирования. Возможность измерять скорость поглощения кислорода и скорость выделения клетками протонов (скорость закисления внеклеточной среды) с помощью технологии “Seahorse” позволяет оценить соотношение скоростей продукции АТФ митохондриями и в результате гликолиза. Арсенал рассмотренных методов в сочетании с применением специфичных ингибиторов позволил проанализировать сложный механизм действия нового ингибитора кальциевого унипортера митохондрий DS16570511, роль митохондрий в нейропротекторном действии инсулина и нейропептидов (нейролипидов).



ЭЛЕКТРОАНГИОЛОГИЯ – ЗАПОЗДАЛОЕ ДИТЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ.

Ревенко С.В.¹, Тараканов И.А.²,

***Тихомирова Л.Н.*²**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, НИИ экспериментальной кардиологии, г. Москва

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

Доклад посвящен рождающейся на наших глазах и с активным участием сотрудников НИИ общей патологии и патофизиологии новой отрасли электрофизиологии, а именно, электроангиологии. Проанализированы причины задержанного развития электрофизиологии гладких мышц в целом и практически полное отсутствие работ по электрофизиологии гладких мышц кровеносных сосудов в частности. Представлены собственные данные об электрической активности артерий *in situ* и ее связи с различными режимами пульсаций артерий. Также рассказано о последних достижениях в области изучения основ возбудимости гладких мышц артерий. Сотрудниками НИИ общей патологии и патофизиологии найден уникальный способ электрической активации артерий и предложена модель, объясняющая эту активацию. Показано, как новые знания позволяют объяснить старые парадоксы миографии.

Рассмотрены перспективы практического применения электроангиологии в диагностике состояния кровеносных сосудов.



ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕГЕНЕРАЦИИ
ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ
ПЕРЕДНЕГО МОЗГА И ВОЗМОЖНОСТИ
ИХ КОМПЕНСАЦИИ

Большаков А.П.

ФГБУН «Институт высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии» РАН,
г. Москва

Патогенез нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, деменция с тельцами Леви, несмотря на значительные различия, имеет также ряд сходств. К этим сходствам относятся амилоидоз, дегенерация норадренергических нейронов голубого пятна, инсулинорезистентность, гиперфосфорилирование тау, а также дегенерация холинергических нейронов в базальных ядрах переднего мозга. К этим базальным ядрам относятся медиальное септальное ядро и диагональная полоска Брока, формирующие единственный источник холинергической иннервации гиппокампа. В нашей работе мы использовали модель дегенерации холинергических нейронов медиальной септальной области и диагональной полоски Брока, индуцированной у крыс иммунотоксином 192IgG-сапорином. Мы обнаружили, что иммунотоксин в зависимости от способа введения (внутрижелудочно или внутрисептально) индуцирует существенно разные ответы в гиппокампе.

Внутрижелудочковое введение преимущественно затрагивало функционирование дорсальной части гиппокампа, где наблюдалось существенное увеличение экспрессии факторов, ассоциированных с микроглией, а также микроглиоз. Внутрисептальное введение иммунотоксина не имело таких последствий, однако, холинергический дефицит, индуцированный обоими типами введения иммунотоксина, приводил к значимым нарушениям в поведении экспериментальных животных в ряде поведенческих тестов. Кроме того, индукция холинергического дефицита в гиппокампе приводила к нарушению индукции долговременной потенциации в гиппокампальных синапсах, сформированных коллатеральными Шаффера на нейронах зоны CA1 гиппокампа. Оверэкспрессия фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF) в нейронах гиппокампа с помощью рекомбинантных вирусов, несущих кассету с NGF и геном зеленого флуоресцентного белка, приводила к компенсации некоторых поведенческих нарушений, а также восстановлению пластичности гиппокампальных синапсов. Эффект оверэкспрессии NGF проявлялся несмотря на отсутствие защиты холинергических нейронов в медиальной септальной области от действия иммунотоксина, а также несмотря на отсутствие классических рецепторов NGF (p75 и TrkA) в клетках гиппокампа.



МЕХАНИЗМЫ ТОРМОЖЕНИЯ
ГИПЕРВОЗБУЖДЕНИЯ
ГАМКЕРГИЧЕСКИМИ НЕЙРОНАМИ,
ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ КАЛЬЦИЙ-
ПРОВОДЯЩИЕ КАИНАТНЫЕ И АМРА
РЕЦЕПТОРЫ.

Зинченко В.П.

Институт биофизики клетки ФГБУН ФИЦ
«Пущинский научный центр биологических
исследований РАН», г. Пущино

Каинатные (КА) и АМРА-рецепторы являются лиганд-управляемыми каналами, деполяризирующими мембрану за счет открытия Na^+ каналов. Однако определенные подтипы этих рецепторов проницаемы для Ca^{2+} . Кальций-проницаемые каинатные и АМРА-рецепторы, наряду с NMDA рецепторами, играют важную роль в пластичности и регуляции высвобождения нейромедиаторов. Агонисты CP-КА рецепторов обладают нейропротекторным действием при ишемии мозга и при гипервозбуждении, а агонисты CP-АМРА рецепторов часто демонстрируют обратный эффект. В культуре клеток гиппокампа обнаружены две субпопуляции ГАМКергических нейронов, экспрессирующие CP-КА и CP-АМРА рецепторы. Показано, что функция рецепторов состоит в генерации раннего Ca^{2+} сигнала, обеспечивающего опережающую секрецию ГАМК для подавления гипервозбуждения.

Уникальность механизма торможения этими нейронами состоит в том, что вход Ca^{2+} через эти каналы не вызывает деполяризацию, необходимую для генерации ПД, но приводит к опережающей секреции ГАМК и подавлению возбуждения в иннервируемых нейронах. Предполагается, что быстрое и значительное повышение Ca^{2+} , за счет малого тока, генерируемого СР-КА рецепторами, обеспечивается уменьшенной активностью Ca^{2+} АТФазы, повышенным сродством к глутамату, повышенной возбудимостью и отсутствием ГАМК(А)-рецептор-зависимого торможения. Показано, что нейроны, экспрессирующие СР-АМРА рецепторы, иннервируют ГАМКергические нейроны, экспрессирующие СР-KARs. Нейроны, экспрессирующие СР-AMPARs, включают больший процент кальбиндин-позитивных нейронов (40%). Эти нейроны реагируют на возбуждение медленнее, чем нейроны, экспрессирующие СР-КА рецепторы. Полученные результаты предполагают, что СР-КА и СР-АМРА рецепторы тормозных нейронов участвуют в механизме опережающего высвобождения ГАМК при гипервозбуждении.



РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕАЗАМИ, В РЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ СВОБОДНОГО КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКАХ.

Горбачева Л.Р.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский Государственный
Университет имени М.В. Ломоносова»

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

Рецепторы, активируемые протеазами (PAR), представляют новый класс семидоменных трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белками, которые активируются протеолитическим расщеплением внеклеточными сериновыми протеазами, такими как тромбин. PAR присутствуют во множестве клеток и активно участвуют в регулировании ряда жизненно важных функций.

За последние тридцать лет активного исследования механизмов активации и сигнализации PAR стало очевидным, что $[Ca^{2+}]_i$ является одним из ключевых мишеней как протеаз-, так и пептид-вызванной активации всех типов PAR. Однако, характер и механизмы изменения $[Ca^{2+}]_i$ имеют свои особенности в зависимости от типа рецептора, его локализации и активации. PAR1 и PAR4 тромбоцитов активируются тромбином по-разному, вероятно, из-за различий в фосфорилировании рецепторов. PAR1 вызывал быстрое и

временное увеличение $[Ca^{2+}]_i$, тогда как PAR4 запускал более продолжительный ответ.

Особый интерес представляет способность PAR модулировать кальциевые сигналы других рецепторов. TLR4 и PAR2 играют важную роль в модуляции нейровоспаления в центральной нервной системе. PAR1 потенцирует глутаматергические рецепторы – NMDAR, а также широкий спектр рецепторов-интегринов.

Поиск новых мишеней с целью эффективной терапии нейродегенеративных процессов разной этиологии, привлекает внимание исследователей к противовоспалительным и нейропротекторным эффектам агонистов PAR. В этом плане, несомненно, требует детального исследования обнаруженный механизм активации ряда рецепторов, включая PAR – «biased agonism».

Кальций-зависимые механизмы разнонаправленных эффектов агонистов PAR и их вклад в процессы гибели клеток, воспаления и репарации будут рассмотрены в настоящем докладе.



ГЛУТАМАТНАЯ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ –
ОПТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РАЗГАДКЕ
РОЛИ МИТОХОНДРИЙ В КАЛЬЦИЕВОЙ
ДИЗРЕГУЛЯЦИИ.

Сури́н А.М.^{1,2}, Шарипов Р.Р.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
общей патологии и патофизиологии», г. Москва

² ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, г. Москва

Методический арсенал исследований в области клеточной нейробиологии обогатился в начале 2000-х принципиально новым инструментом – белковыми флуоресцентными сенсорами, реагирующими на изменения внутриклеточного содержания ионов, метаболитов, структуры цитоскелета, электрического потенциала мембраны, на локализацию, активность и динамику перемещений отдельных белков. Благодаря адресной доставке флуоресцентных сенсоров, появилась возможность мультипараметрического анализа гомеостаза не только клетки в целом, но и отдельных компартментов. Лаборатории Б.И. Ходорова и В.Г. Пинелиса первыми провели исследования изменений концентраций одновременно Ca^{2+} , рН и АТФ в соме культивируемых нейронов при нейротоксическом воздействии Glu. Выяснилось, что отсроченная кальциевая дизрегуляция (ОКД), ведущая к гибели нейронов, развивается при падении [АТФ] на 80-90% от уровня

в покоящихся клетках. Способность нейронов восстанавливать исходный уровень АТФ после удаления Glu определяется не столько $[Ca^{2+}]_i$, сколько энергозатратами Na^+/K^+ -АТФазы на восстановление Na^+/K^+ -баланса клетки. Одновременная экспрессия зеленого и красного флуоресцентных белковых рН-сенсоров в митохондриях и цитозоле показала, что в начальный период действия глутамата, до наступления ОКД, деполяризация митохондрий в результате поглощения Ca^{2+} компенсируется ростом градиента рН между матриксом митохондрий и цитозолем, сохраняя электрохимический потенциал митохондрий на примерно постоянном уровне. Развитие ОКД вызывает резкое падение и митохондриального потенциала, и градиента рН. Эти исследования позволили по-новому взглянуть на изменения гомеостаза нейронов при нейротоксическом действии Glu. Новым прорывом в клеточной нейробиологии, возможно, станут исследования с применением искусственного генетического кода, позволяющего внедрять в структуру белков неприродные аминокислоты, содержащие флуорофоры с заданными свойствами.

ШИРОКОПОЛЬНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА — ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ



Лизунова Н.В.^{1,2}, Волынникова Е.Н.¹



¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
г. Москва

Представления о работе мозга как целого органа значительно расширились благодаря развитию методов нейровизуализации. Однако до недавнего времени их применение в экспериментальных работах на животных было связано с необходимостью использования общей анестезии. Наркоз значительно изменяет активность головного мозга. Кроме того, происходят изменения в физиологических и патофизиологических процессах, в том числе, вовлеченных в развитие таких нарушений как черепно-мозговая травма или инсульт.

В последние годы активно развиваются подходы, которые позволяют проводить измерение активности мозга бодрствующего животного. Одним из таких методов является широкопольная визуализация (WFI – wide-field optical imaging), которая позволяет проводить оптическую регистрацию

активности всей поверхности коры больших полушарий. Специальные механические системы имитируют для животного свободу передвижения. Оптический доступ к коре мозга достигается путем замены кожи дорсальной поверхности головы прозрачным полимерным материалом. Благодаря использованию высокочувствительных скоростных камер, возможно не только оценивать морфологические изменения, но также проводить регистрацию динамики концентраций сильно поглощающих компонентов ткани мозга, например, таких как окси- и дезоксигемоглобин. Таким образом, метод широкопольной визуализации становится, в известной мере, оптическим аналогом радиочастотного метода фМРТ, широко используемого в эксперименте и клинике. Возможности могут быть расширены за счет использования технологии Лазер Спекл (Laser Speckle) для оценки скорости кровотока.

Генетически-кодируемые флуоресцентные ион-селективные сенсоры обеспечивают возможность регистрации непосредственно нейрональной активности, например, изменение внутриклеточной концентрации ионов кальция, водорода, хлора.

В докладе будут представлены данные по влиянию наркоза на активность головного мозга в норме и при патологии, а также освещены сложности применения метода широкопольной визуализации.



STRUCTURAL INSIGHTS INTO FUNCTION OF IONOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS

Alexander I. Sobolevsky and

Maria V. Yelshanskaya



Department of Biochemistry and
Molecular Biophysics, Columbia
University, New York, NY, USA

Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) are tetrameric ligand-gated ion channels that mediate the majority of excitatory neurotransmission. iGluRs are implicated in nearly all aspects of nervous system development and function. These channels are also associated with devastating chronic neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, multiple sclerosis and glaucoma, in psychiatric disorders such as anxiety, depression, schizophrenia and drug abuse and in acute disorders such as brain trauma and stroke. Regulation of iGluR activity is therefore an important clinical goal. In 1990s, Boris Khodorov's group at the Institute of Pathology and Pathophysiology has been studying structure and function of iGluRs using ion channel blockers and proposed basic principles of iGluR functional architecture. Here we describe the progress in studies of iGluRs structure and function that is largely associated with the recent development of structural biology techniques. We demonstrate how iGluR crystal and cryo-EM structures helped

determining the molecular bases of iGluR architecture and assembly, and the mechanisms of activation, desensitization and regulation by auxiliary subunits, positive and negative allosteric modulators, and ion channel blockers. These new structural insights into function of iGluRs facilitate better understanding of their physiological and pathophysiological roles in the central nervous system and provide valuable information for the structure-guided drug design.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

E-mail: khodorov-100@mail.ru (почтовый ящик конференции)

surin_am@mail.ru Сурин Александр Михайлович

WApp +7-926-975-65-40

Рукописи для публикации в юбилейном выпуске журнала «Биологические мембраны» (№ 4, 2022 г.) просим прислать не позднее 31 января 2022 г. в Редакцию по адресу: deeva.natalia@gmail.com, или biomembranes2010@gmail.com, с пометкой в теме письма **«Юбилей Ходорова»**.

Требования к оформлению статей см. на сайте журнала

<https://sciencejournals.ru/journal/biomem/>