

## Действие амитриптилина на гетеромерные протон-активируемые ионные каналы

Научный руководитель – Николаев Максим Владимирович

*Бухарев Андрей Русланович*

*Студент (бакалавр)*

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

*E-mail: andrey.bukharev@gmail.com*

Протон-активируемые ионные каналы (ASIC) вовлечены в ряд физиологических и патологических процессов в центральной нервной системе млекопитающих. Нативные каналы представлены тримерами с различным, преимущественно, гетеромерным субъединичным составом. Недавно было обнаружено, что многие антидепрессанты, используемые в медицине, способны модулировать гомомерные ASIC каналы [2]. Действие этих веществ на гетеромерные каналы не изучено.

Мы провели электрофизиологические эксперименты на рекомбинантных гетеромерных ASIC1a/2a каналах, экспрессированных в клетках линии CHO, с использованием метода пэтч кламп (конфигурация «целая клетка», режим фиксации потенциала). Для данных каналов была построена активационная кривая - зависимость амплитуды ответа от величины активирующего pH. Оказалось, что она занимает промежуточное положение между кривыми ASIC1a и ASIC2a гомомеров. Кроме того, эта зависимость совпадает с активационными кривыми для нативных ASIC каналов нейронов гиппокампа [1].

Недавнее исследование показало, что амитриптилин модулирует активность как ASIC1a, так и ASIC2a гомомеров. В наших экспериментах амитриптилин (300мкМ) оказывал значимый потенцирующий эффект на гетеромеры ASIC1a/2a. Максимальный эффект наблюдался при небольших значениях активирующего pH (pH=6.5), а при увеличении закисления действие амитриптилина ослабевало. Была также замечена одна интересная особенность: при сильном закислении (pH=4.5), вызывающим практически максимально возможный ответ гетеромерных ASIC, мы наблюдали небольшое ингибирование ответа, что может быть связано, например, с существованием дополнительного участка связывания с каналом и требует дополнительных исследований. Таким образом, амитриптилин обладает сложным профилем действия на гетеромерные ASIC каналы, оказывая два противоположных эффекта, в зависимости от значения активирующего pH.

### Источники и литература

- 1) Тихонова Т.Б., Барыгин О.И. Физиологические и Фармакологические Характеристики Нативных Протон-Активируемых Ионных Каналов // Российский Физиологический Журнал им. И. М. Сеченова. 2017. No. 103 (10). 1160-1169.
- 2) Nikolaev et al. Modulation of Proton-Gated Channels by Antidepressants // ACS Chem. Neurosci., Article ASAP. November 26, 2018 (Web).