

О.П. Мізерна, С.А. Федулова, М.С. Веселовський

Неоднорідний розподіл і внесок P- та P/Q-типів кальцієвих каналів у короткочасну пластичність гальмівної синаптичної передачі між нейронами культури гіпокампа

Ми досліджували чутливість ГАМКергічної короткочасної пластичності до селективного блокатора P- та P/Q-типу кальцієвих каналів ω -агатоксину-IVA. Для блокування P-типу каналів ми використали 30 нмоль/л цього токсину, а для блокування P/Q-типу – 200 нмоль/л. Щоб реєструвати викликані гальмівні постсинаптичні струми (вГПСС) застосовували методики фіксації потенціалу в конфігурації «ціла клітина» та позаклітинної локальної електричної стимуляції аксона пресинаптичного нейрона. З'ясовано, що внесок P-типу каналів у ГАМКергічну синаптичну передачу між культивованими нейронами гіпокампа становить приблизно 30 % від загального, а P/Q-типу – 45 %. Показано, що опосередкований внесок цих каналів в амплітуду вГПСС досліджених нами нейронів є різним для кожного з них, тобто їх розподіл у пресинаптичній мембрані є неоднорідним. Для дослідження короткочасної пластичності гальмівної синаптичної передачі аксон пресинаптичної клітини стимулювався парами імпульсів струму з інтервалом у 150 мс між ними. Досліджені нами нейрони демонстрували як депресію, так і полегшення. Аплікація 30 нмоль/л блокатора зменшувала депресію та збільшувала полегшення на 8 %, а аплікація 200 нмоль/л – на 11 %. Також з'ясовано, що у здійсненні синаптичної передачі після другого стимулу опосередкований внесок P- та P/Q-типу кальцієвих каналів у вивільнення нейромедіатора на 4 % менший, ніж після першого. Отже, блокування цих каналів може змінювати ефективність синаптичної передачі, наразі – полегшує її проведення, зменшуючи депресію або збільшуючи полегшення. Отримані результати підтверджують, що P- і P/Q-типи кальцієвих каналів відіграють дуже важливу роль у проведенні синаптичної передачі і безпосередньо беруть участь у регуляції короткочасної пластичності ГАМКергічної синаптичної передачі між нейронами культури гіпокампа.

Ключові слова: P- та P/Q-типи кальцієвих каналів, ω -агатоксин-IVA, ГАМКергічна синаптична передача, короткочасна пластичність.

ВСТУП

Вивільнення нейромедіатора відбувається через 200 мкс після поширення потенціалу дії в нервові закінчення [14]. Для екзоцитозу синаптичних везикул необхідна висока локальна концентрація кальцію біля місць вивільнення нейромедіатора, приблизно від 100 мкмоль/л до 50 ммоль/л [30]. Нано- чи мікродомени високої концентрації в пресинаптичній нервовій терміналі формуються завдяки входу іонів кальцію через потен-

ціалкервані кальцієві канали [12, 15, 33, 34]. Синаптична передача в ЦНС ссавців є результатом одночасної активації різних типів високопорогових кальцієвих каналів, які різняться фармакологічними і біофізичними характеристиками: L, N, P, Q і R [8, 4]. Проте участь у регуляції швидкої синаптичної передачі беруть тільки N, P, Q і R-типи пресинаптичних кальцієвих каналів [16, 35, 25, 19]. В гіпокампі швидка синаптична передача є результатом активації переважно тільки N- та P- і Q-типів. Хоча

© О.П. Мізерна, С.А. Федулова, М.С. Веселовський

R-тип кальцієвих каналів бере участь у регуляції швидкої збудливої синаптичної передачі між нейронами гіпокампа [10], його внесок у вивільнення медіатора на відміну від N- та P- і Q-типів дуже малий [8, 24, 42, 43, 5]. Відомо, що в пресинаптичній терміналі нейронів CA3-CA1 зони гіпокампа наявні принаймні три фармакологічно різні компоненти кальцієвого струму: N-тип, P - і Q -типи [40, 41].

Важливою і невід'ємною властивістю хімічних синапсів у ЦНС є пластичність, тобто здатність їх до функціональних і морфологічних змін у процесі активності. Саме завдяки цій властивості синапси виконують багато різноманітних фізіологічних функцій в організмі. Для дослідження короточасної пластичності синаптичної передачі (триває від секунди до кількох хвилин) використовують протокол стимуляції парою імпульсів. Пластичність при парній стимуляції – це зміна ефективності синаптичної передачі за рахунок попередньої активності, тобто зміна амплітуди другого постсинаптичного струму у порівнянні з амплітудою першого [29, 32, 39]. У результаті такої стимуляції спостерігається полегшення до депресії при парній стимуляції.

Дослідження, що були проведені на центральних синапсах ссавців, визначили, що пресинаптичні кальцієві канали відіграють важливу роль у регуляції короточасної синаптичної пластичності [44]. Роль N- типу кальцієвих каналів у регуляції ГАМКергічної пластичності при парній стимуляції було досліджено в попередніх роботах [2], тому зараз ми зосередили увагу виключно на P - і Q -типах.

Поріг активації кальцієвих струмів, що проходять через P-канали, знаходиться в діапазоні -60 – -40 мВ. Струми P-типу характеризуються потенціалзалежною інактивацією. Q-тип кальцієвих каналів має поріг активації струму приблизно -50 мВ. ω -Агатоксин-IVA – пептид, виділений із

отрути паука *Agelenopsis aperta* [3], вважається специфічним блокатором P- і Q-типів кальцієвих каналів, однак, якщо P-тип чуттєвий до наномолярних концентрацій цього токсину (20–30 нмоль/л), то для блокування Q-типу необхідна концентрація в 10–100 разів більша [18].

МЕТОДИКА

Приготування культури дисоційованих нейронів гіпокампа. Для отримання культури використовували новонароджених щурів лінії Вістар. Тварин декапітували, головний мозок вмішували в мінімальне середовище Ігла («Sigma», США) з додаванням 20 ммоль/л буфера HEPES, 25 од/мл натрієвої солі бензилпеніциліну та 25 мкг/мл сульфату стрептоміцину. Гіпокамп відокремлювали за допомогою скальпеля та нарізали на поперечні смужки завтовшки 1–2 мм. Ферментативну обробку здійснювали 0,05%-м розчином трипсину (тип II, «Sigma», США) при кімнатній температурі (23–25 °C) протягом 7 хв. Потім тканину двічі промивали розчином для культивування такого складу: мінімальне середовище Ігла, кінська сироватка – 10 %, інсулін – 6 мкг/мл, бікарбонатний буфер NaHCO_3 – 2,3 мг/мл, натрієва сіль бензилпеніциліну – 25 од/мл і сульфат стрептоміцину – 25 мкг/мл. Суспензію клітин отримували за допомогою механічної дисоціації набором пастерівських піпеток з діаметрами кінчиків, які послідовно зменшувалися. Клітини висаджували в чашку Петрі, яка була попередньо оброблена полі-L-орнітином. У скляне кільце діаметром 6 мм, яке обмежувало площу посадки, наливали 200 мкл суспензії. Чашки Петрі з суспензією вмішували в інкубатор («Jouan», Франція) з контрольованими вмістом двоокису вуглецю (5 % CO_2) в повітряно-газовій суміші і температурним режимом (37 °C) та постійним пасивним зволоженням. На 3-тю добу культивування для пригнічення проліферації

гліальних клітин у середовище додавали цитозин-в-Д-арабіно-фуранозид (5 мкмоль/л). Режим обробки культури за допомогою останнього підбирали, щоб пригнітити проліферацію гліальних клітин на такій стадії, коли кількість астроцитів була достатньою для утворення гліального моношару. Повторну повну заміну розчину для культивування проводили через 24 год.

Електрофізіологічні методи. Для вимірювання викликаних гальмівних постсинаптичних струмів (вГПСС), які відводили від культивованих нейронів гіпокампа, було застосовано метод фіксації потенціалу в конфігурації «ціла клітина». Експериментальна установка для реєстрації іонних струмів була зібрана на базі інвертованого мікроскопа Axiovert 35 («Carl Zeiss», Німеччина). Використовували також підсилювач електричних сигналів Axopatch-1D («Axon Instruments», США), який давав можливість вимірювати постсинаптичні струми у режимі фіксації потенціалу та визначати природний потенціал спокою нейронів в режимі фіксації струму. Підтримуваний потенціал в експериментах становив – 50 мВ. Потенціал спокою всіх клітин знаходився у межах від – 50 до – 60 мВ.

Електричні сигнали, які відводили від нервових клітин, піддавали фільтрації за допомогою апаратного високочастотного фільтра Бесселя з частотою зрізу 2 кГц. Оцифровку результатів під час експерименту здійснювали аналого-цифровим перетворювачем TL-1 («Axon Instruments», США) з частотою дискретизації 10 кГц. Для подальшої обробки та аналізу ГПСС використовувався програмний пакет pClamp 9.0 («Axon Instruments», США).

Локальну електричну стимуляцію проводили за допомогою приладу з ізольованим виходом ISO-Flex («AMPI», Ізраїль). Стимуляційну мікропіпетку з діаметром отвору близько 2 мкм, яку виготовляли за технологією аналогічно піпеткам для реєстрації струмів, заповнювали стандарт-

ним зовнішньоклітинним сольовим розчином і з'єднували з виходом стимулятора. Опір піпетки, заповненої таким розчином, становив 7–9 МОм. Постсинаптичні струми були викликані подразненням аксона пресинаптичної клітини прямокутними імпульсами струму негативної полярності тривалістю 0,4 мс. Частота стимуляції становила 0,5 Гц, а інтервал між імпульсами в парі – 150 мс, оскільки така тривалість міжімпульсного інтервалу є оптимальною для дослідження депресії вГПСС [11].

У дослідах використовували зовнішньоклітинний розчин такого складу (ммоль/л): NaCl – 140, KCl – 3, CaCl₂ – 2, MgCl₂ – 2, глюкозу – 30, HEPES – 20; pH 7,4 (NaOH); до цього розчину додавали також блокатори збуджувальної нейропередачі D_L-2-аміно-5-фосфоновалеріанову кислоту і 6,7-динітрохіноксалін-2,3-діон у концентрації 20 мкмоль/л. Розчин для заповнення реєструвальної скляної піпетки містив (ммоль/л): глюконат калію – 155, MgCl₂ – 2, EGTA – 10, HEPES – 20; pH 7,4 (KOH).

Для аплікації фармакологічних речовин було застосовано методику швидкої локальної суперфузії, розробленої спеціально для роботи з моношаровою культурою клітин [37]. Результати в тексті представлені у вигляді «середнє значення» ± «середньоквадратична похибка середнього (S.E.M.)». Для визначення статистичної достовірності різниці між середніми значеннями двох груп даних було використано критерій t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним гальмівним нейромедіатором у головному мозку ссавців є γ -аміномасляна кислота (ГАМК), яка активує різні типи ГАМК-рецепторів [9]. Оскільки канали ГАМК_A-рецепторів є проникними для іонів хлору, ефект активації цих рецепторів буде залежати від електрохімічного градієнта

для іонів хлору на постсинаптичній мембрані [17]. Використовуючи стимуляцію аксона пресинаптичної клітини прямокутними імпульсами струму при різних значеннях підтримуваного потенціалу були зареєстровані (вГПСС), для яких побудовано вольт-амперні характеристики. Приклад такої кривої наведено у попередній роботі [1]. З графіка було визначено величину потенціалу реверсії, який практично відповідав розрахованому рівноважному потенціалу для Cl^- . Це вказує на те, що отримані вГПСС опосередковані через ГАМК_A-рецептори, які розташовані на постсинаптичній мембрані.

У експериментах, проведених на нейронах гіпокампа, з використанням селективних блокаторів кальцієвих каналів, було показано, що P- і Q-типи кальцієвих каналів є домінуючими у регуляції вивільненні нейромедіатора як у збудливих, так і в гальмівних синапсах [7, 16, 23, 31, 35, 38, 40]. У нашій роботі, для того щоб дослідити внесок P- і Q-типів кальцієвих каналів у ГАМКергічну синаптичну передачу між культивованими нейронами гіпокампа ми використали блокатор цих каналів. Пептид ω -агатоксин-IVA є специфічним блокатором P- і Q-типів кальцієвих каналів [3]. Для блокування P- і Q-типу каналів ми використали 30 і 200 нмоль/л цього токсину відповідно. Оскільки при дії Q-типу щ-агатоксину блокується і P-тип, загальноприйнято позначати ефект такої концентрації токсину як блокування P/Q – типу кальцієвих каналів. Аплікація агатоксину дозозалежно зменшувала амплітуду вГПСС (див. рис. 1,а,в). На тлі змін амплітуди досліджуваних струмів кінетичні показники не змінювалися (рис. 1,б,г). У серії цих експериментів було визначено, що усереднена амплітуда після блокування P-типу кальцієвих каналів становила приблизно 70 % від такої у контролі, а після блокування P/Q-типу кальцієвих каналів – 55 %. Тобто аплікація 30 нмоль/л агатоксину достовірно

пригнічувала амплітуду вГПСС на 30 % \pm 4 %, а 200 нмоль/л – на 45 % \pm 4 %. Отже, можна зробити висновок, що внесок P-типу каналів у ГАМКергічну синаптичну передачу між культивованими нейронами гіпокампа становить приблизно 30 % від загального, а P/Q-типу – 45 %. Наші результати узгоджуються із даними, отриманими раніше на культивованих нейронах гіпокампа при використанні 100 нмоль/л агатоксину. В цій роботі внесок P/Q-типу кальцієвих каналів в ГАМКергічну синаптичну передачу був визначений як 36 % [23]. Із досліджень, проведених на поодиноких бутонах пірамідальних нейронів зони CA1 гіпокампа, відомо, що аплікація 300 мкмоль/л агатоксину зменшувала амплітуду фокально викликаного ГПСС на 83 % [21].

Відомо, що пресинаптичні термінали одного й того самого нейрона дуже відрізняються за внеском різних типів кальцієвих каналів у вивільнення нейромедіатора, в одних домінують P-, P/Q- типи, в інших – N-типи, а є й такі, що мають однаковий внесок їх усіх [20, 26]. У культурі нейронів гіпокампа показано, що розподіл потенціалкероаних пресинаптичних кальцієвих каналів теж є неоднорідним [27, 28], особливою неоднорідністю відзначаються ГАМКергічні нейрони [21]. На рис.1,е представлена гістограма, що показує розподіл опосередкованого внеску P- і P/Q-типів кальцієвих каналів у амплітуду вГПСС в усіх досліджених нами нейронах. Внесок кальцію, що проходить через P-тип каналів у вивільнення ГАМК у культурі нейронів гіпокампа може становити від 5 до 65 %, а через P/Q-тип – від 25 до 65 %. Ці результати підтверджують неоднорідність розподілу P- і P/Q-типів каналів у культурі нейронів гіпокампа.

Після визначення ролі кожного типу високопорогових кальцієвих каналів у регуляції гальмівної синаптичної передачі було досліджено пластичність синаптичної

передачі при стимуляції парами імпульсів. Із досліджень, проведених на нейронах культури гіпокампа було показано, що пластичність регулюється пресинаптичними механізмами, які пов'язані зі входом кальцію у пресинаптичну терміналь [45]. Відомо, що в механізмах вивільнення нейромедіатора та формування синаптичної пластичності вхід Ca^{2+} в пресинаптичну терміналь саме через потенціалкеровані кальцієві канали відіграє вирішальну роль.

Тому в наступній серії експериментів ми досліджували роль P- і P/Q-типів кальцієвих каналів у регуляції короточасної пластичності гальмівної синаптичної передачі між культивованими нейронами гіпокампа.

Парні постсинаптичні струми були викликані подразненням аксона пресинаптичної клітини прямокутними імпульсами струму з інтервалом у 150 мс між ними. При аплікації агаатоксину амплітуда обох парних вГПСС достовірно дозозалежно зменшувалась (рис. 2,а,б). Це може свідчити про те що кальцій, який входить у пресинаптичне закінчення через ці типи кальцієвих каналів бере участь у вивільненні ГАМК як після першого, так і після другого стимулу. Проте амплітуда першого вГПСС

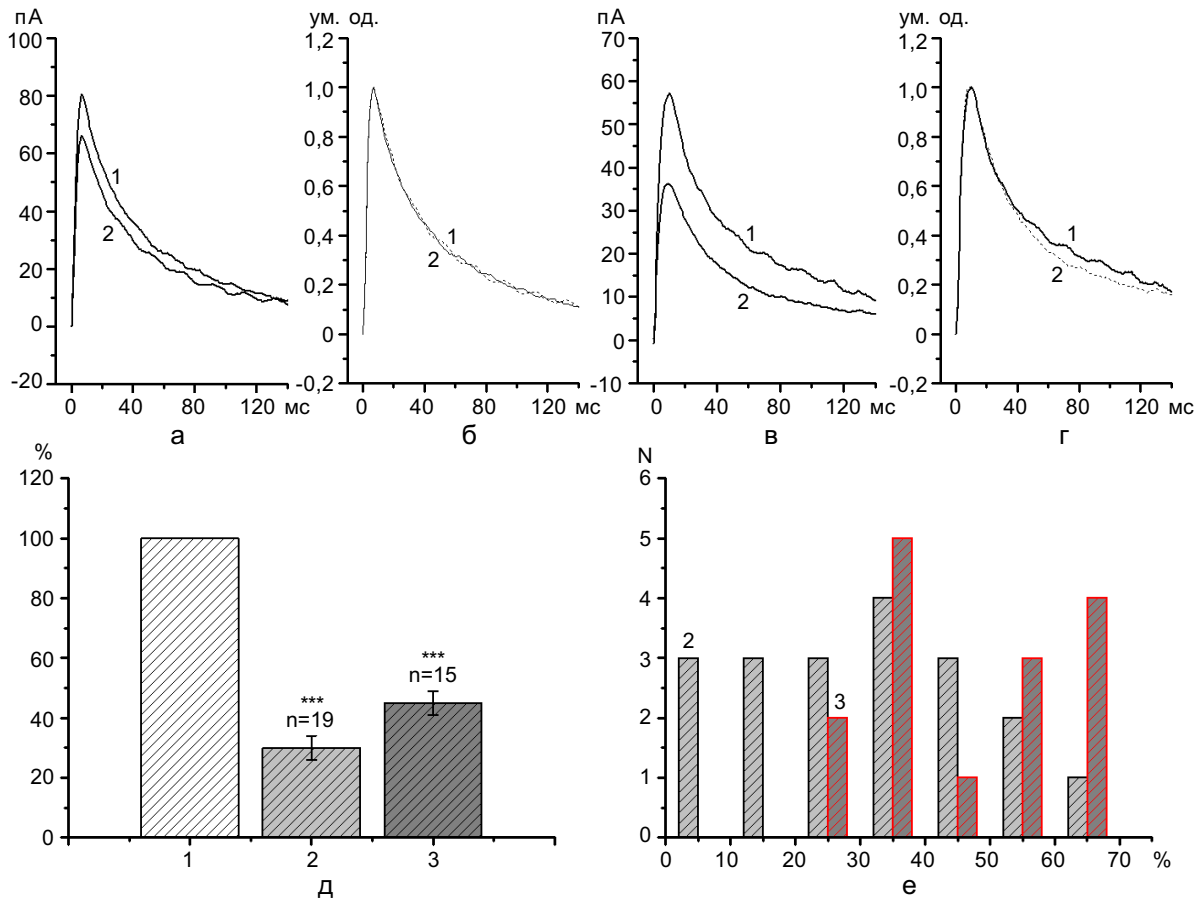


Рис.1. Дія ω -агаатоксину на викликанні гальмівні постсинаптичні струми (вГПСС) між культивованими нейронами гіпокампа. а, в – приклад реєстрації усереднених вГПСС у контролі та при аплікації ω -агаатоксину, б, г – нормовані усереднені вГПСС: 1 – контроль, 2, 3 – дія 30 і 200 нмоль/л ω -агаатоксину відповідно; д – гістограма, що показує нормоване усереднене значення опосередкованого внеску P- та P/Q-типу кальцієвих каналів у амплітуду вГПСС. За 100 % прийнято значення у контролі; е – гістограма, що показує розподіл внеску P- та P/Q-типу кальцієвих каналів у гальмівну синаптичну передачу досліджених нейронів. На д, е: 1 – контроль, 2, 3 – внесок P- і P/Q-типу відповідно кальцієвих каналів. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

зменшувалася на 4 % більше порівняно з другим. Отже, можна зробити висновок, що після другого стимулу, опосередкований внесок P- і P/Q-типу кальцієвих каналів у вивільнення нейромедіатора на 4 % менший, ніж після першого стимулу.

Як кількісну міру синаптичної пластичності нами було обрано коефіцієнт парної стимуляції (КПС), який обчислювали як відношення амплітуди другого вГПСС у парі до першого. Досліджені нами нейрони демонстрували як депресію, так і полегшення при парній стимуляції. У ГАМКергічних синапсах вже було охарактеризовано

депресію [5] і полегшення при парній стимуляції [22, 36]. Оскільки нейронів, які б демонстрували полегшення (n = 3) було набагато менше, ніж тих, що демонстрували депресію (n = 19), тому їх не розділяли на дві групи. Отже, більш правильним є представляти КПС через відносні величини. Підраховані значення КПС ми представили нормованими відносно контролю. Аплікація блокаторів кальцієвих каналів достовірно збільшувала усередненні нормовані значення КПС. При аплікації 30 нмоль/л агатоксину КПС збільшився на 8 % ± 3 %, а при аплікації 200 нмоль/л – на

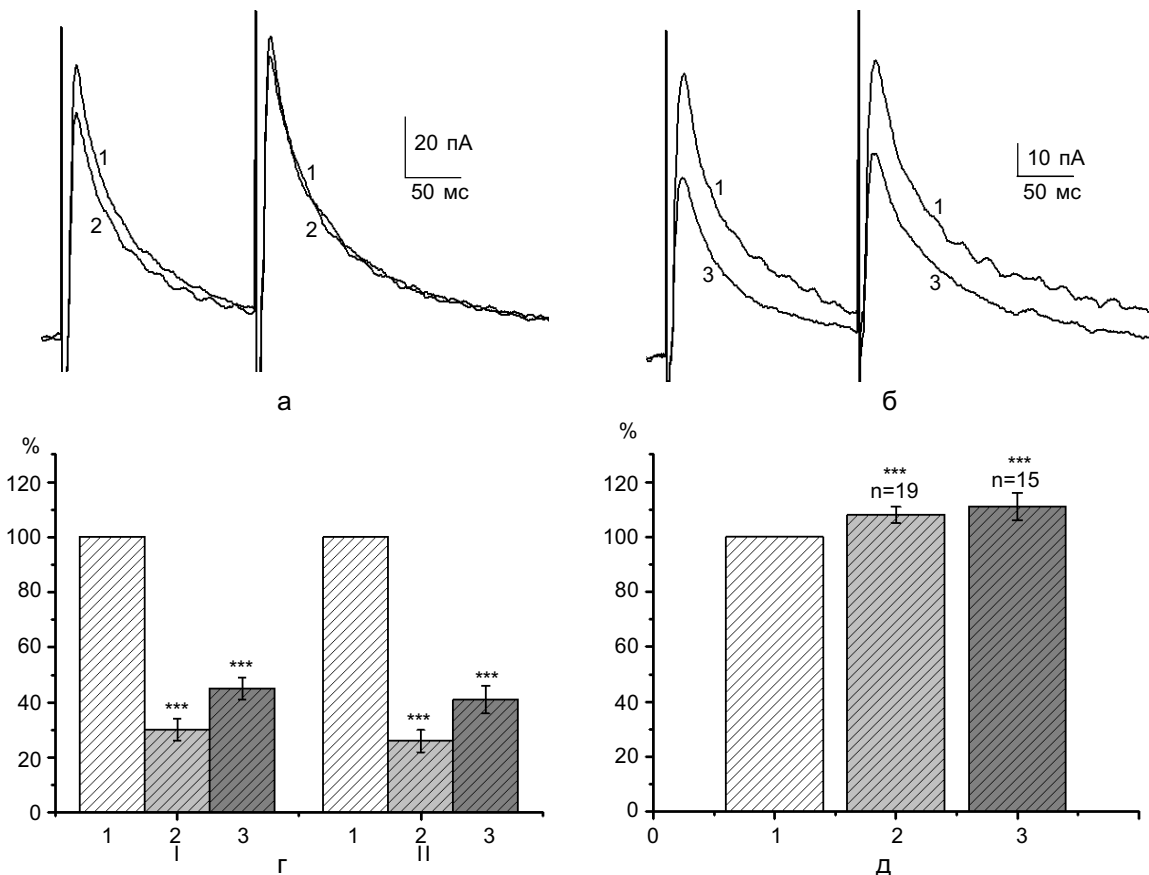


Рис.2. Вплив ω-агатоксину на пластичність гальмівної синаптичної передачі між культивованими нейронами гіпокампа. а, б – приклад реєстрації усереднених викликаних парою імпульсів гальмівних постсинаптичних струмів (вГПСС) у контролі та при аплікації ω-агатоксину. На а, б, г: 1 – контроль, 2, 3 – дія 30 і 200 нмоль/л ω-агатоксину відповідно, в – гістограма, що показує нормоване усереднене значення опосередкованого внеску P- та P/Q-типу кальцієвих каналів в амплітуду першого та другого вГПСС у парі. На в: 1 – контроль, 2, 3 – внесок P- і P/Q-типу кальцієвих каналів: I, II – 1-й і 2-й вГПСС у парі відповідно, г – гістограма, що показує збільшення нормованих усереднених значень коефіцієнта парної стимуляції при аплікації ω-агатоксину. За 100 % прийнято значення у контролі. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001

11 % ± 5 %. Отже, блокування як P-, так і P/Q-типу кальцієвих каналів може змінювати ефективність синаптичної передачі, наразі – полегшує її проведення, зменшуючи депресію або збільшуючи полегшення. Наші результати узгоджуються із даними, отриманими на більшості синапсах ЦНС [13, 45].

Отримані результати підтверджують, що P- і P/Q-типи кальцієвих каналів відіграють дуже важливу роль у проведенні синаптичної передачі і безпосередньо беруть участь у регуляції короткочасної пластичності ГАМКергічної синаптичної передачі між нейронами культури гіпокампа. За допомогою блокатора продемонстрована наявність цих каналів в аксоні кожного дослідженого пресинаптичного нейрона культури гіпокампа. Була підтверджена неоднорідність розподілу P- і P/Q-типів каналів у культурі нейронів гіпокампа.

О.П. Мизерна, С.А. Федулова,
Н.С. Веселовский

НЕОДНОРОДНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ВКЛАД P- И P/Q-ТИПОВ Кальциевых КАНАЛОВ В КРАТКОВРЕМЕННУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ ТОРМОЗНОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ МЕЖДУ НЕЙРОНАМИ КУЛЬТУРЫ ГИППОКАМПА

Мы исследовали чувствительность ГАМКергической кратковременной пластичности к селективному блокатору P- и P/Q-типа кальциевых каналов ω -агатоксину-IVA. Для блокирования P-типа каналов мы использовали 30 нмоль/л этого токсина, а для блокирования P/Q-типа – 200 нмоль/л. Для измерения вызванных тормозных постсинаптических токов (вТПСТ) были использованы методики фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка» и внклеточной локальной электрической парной стимуляции аксона пресинаптического нейрона. Было выяснено, что вклад P-типа каналов в ГАМКергическую синаптическую передачу между культивируемыми нейронами гиппокампа составляет приблизительно 30 % от общего, а вклад P/Q-типа – 45 %. Показано, что опосредованный вклад этих каналов в амплитуду вТПСТ исследованных нами нейронов являются разным для каждого из них, т. е. их распределение неоднородно. Для исследования кратковременной пластичности тормозной синаптической передачи аксон пресинаптической клетки стимулировался парами им-

пульсов тока с интервалом в 150 мс между ними. Исследованные нами нейроны демонстрировали как депрессию, так и облегчение. Апликация 30 нмоль/л блокатора уменьшала депрессию и усиливала облегчение на 8 %, а апликация 200 нмоль/л – на 11 %. Также определено, что в проведении синаптической передачи после второго стимула, опосредованный вклад P- и P/Q-типа кальциевых каналов в освобождение нейромедиатора на 4 % меньше, чем после первого стимула. Следовательно, блокирование как P- так и P/Q-типа кальциевых каналов может изменять эффективность синаптической передачи, в данному случае – облегчать ее проведение, уменьшая депрессию или усиливая облегчение. Полученные результаты подтверждают, что P- и P/Q-типы кальциевых каналов играют очень важную роль в проведении синаптической передачи и непосредственно принимает участие в регуляции кратковременной пластичности ГАМКергической синаптической передачи между нейронами культуры гиппокампа.

Ключевые слова: P- и P/Q-типы кальциевых каналов, ω -агатоксин-IVA, ГАМКергическая синаптическая передача, кратковременная пластичность.

O.P. Mizerna, S.A. Fedulova, N.S. Veselovsky

NONUNIFORM DISTRIBUTION AND CONTRIBUTION OF THE P- AND P/Q-TYPES CALCIUM CHANNELS TO SHORT-TERM INHIBITORY SYNAPTIC PLASTICITY IN CULTURED HIPPOCAMPAL NEURONS

In the present study, we investigated the sensitivity of GABAergic short-term plasticity to the selective P- and P/Q-type calcium channels blocker omega-agatoxin-IVA. To block the P-type channels we used 30 nM of this toxin and 200 nM of the toxin was used to block the P/Q channel types. The evoked inhibitory postsynaptic currents (eIPSC) were studied using patch-clamp technique in whole-cell configuration in postsynaptic neuron and local extracellular stimulation of single presynaptic axon by rectangular pulse. The present data show that the contribution of P- and P/Q-types channels to GABAergic synaptic transmission in cultured hippocampal neurons are 30% and 45%, respectively. It was shown that the mediate contribution of the P- and P/Q-types channels to the amplitudes of eIPSC is different to every discovered neuron. It means that distribution of these channels is non-uniform. To study the short-term plasticity of inhibitory synaptic transmission, axons of presynaptic neurons were paired-pulse stimulated with the interpulse interval of 150 ms. Neurons demonstrated both the depression and facilitation. The application of 30 nM and 200nM of the blocker decreased the depression and increased facilitation to 8% and 11%, respectively. In addition, we found that the mediate contribution of the P- and P/Q-types channels to realization of synaptic transmission after the second stimuli is 4% less compared to that after the first one. Therefore, blocking of both P- and P/Q-types calcium

channels can change the efficiency of synaptic transmission. In this instance it facilitates realization of the transmission via decreased depression or increased facilitation. These results confirm that the P- and P/Q-types calcium channels are involved in regulation of the short-term inhibitory synaptic plasticity in cultured hippocampal neurons.

Key words: P- and P/Q-types calcium channels, omega-agatoxin-IVA, GABAergic synaptic transmission, short-term plasticity.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мізерна О.П., Федулова С.А., Веселовський М.С. Вплив тапсигаргіну на гальмівну синаптичну передачу в культурі нейронів гіпокампа щура// *Нейрофізіологія/Neurophysiology*. – 2007. – **39**, №4/5. – P. 374–376.
2. Мізерна О.П., Федулова С.А., Веселовський М.С. Участь N-типу потенціалкерованих кальцієвих каналів в регуляції пластичності гальмівної синаптичної передачі між нейронами культури гіпокампа// *Фізіол. журн.* – 2009. – **55**, № 4. – P. 17–23.
3. Adams M.E., Myers R.A., Imperial J.S., Olivera B.M. Toxotyping rat brain calcium channels with omega-toxins from spider and cone snail venoms // *Biochemistry*. – 1993. – **32**. – P. 12566–12570.
4. Borst J.G., Sakmann B. Calcium influx and transmitter release in a fast CNS synapse// *Nature*. – 1996. – **383**. – P. 431–434.
5. Davies C.H., Davies S.N., Collingridge G.L. Paired-pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus// *Neuron*. – 1990. – **424**. – P. 513–531.
6. Dietrich D., Kirschstein T., Kukley M., von der Pererzev ABC, Schneider T., Beck H. Functional specialization of presynaptic Cav2.3 Ca²⁺ channels// *Neuron*. – 2003. – **39**. – P. 483–496.
7. Doze V.A., Cohen G.A., Madison D.V. Calcium channel involvement in GABA_B receptor-mediated inhibition of GABA release in area CA1 of the rat hippocampus// *J. Neurophysiol.* – 1995. – **74**. – P. 43–53.
8. Dunlap K., Luebke J.I., Turner T.J. Exocytotic Ca²⁺ channels in mammalian central neurons// *Trends Neurosci.* – 1995. – **18**. – P. 89–98.
9. Fagg G.E. Foster A.C. Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system// *Neuroscience*. – 1983. – **9**. – P. 701–719.
10. Gasparini S, Kasyanov A.M., Pietrobon D., Voronin L.L., Cherubini E. Presynaptic R-type calcium channels contribute to fast excitatory synaptic transmission in the rat hippocampus// *J. Neurosci.* – 2001. – **21**. – P. 8715–8721.
11. Jensen K., Lambert J.D., Jensen M.S. Activity-dependent depression of GABAergic IPSCs in cultured hippocampal neurons// *J. Neurophysiol.* – 1999. – **82**. – P. 42–49.
12. Katz B. Miledi R. The role of calcium in neuromuscular facilitation// *J. Physiol.* – 1968. – **195**. – P. 481–492.
13. Liu S., Friel D.D. Impact of the leaner P/Q-type Ca²⁺ channel mutation on excitatory synaptic transmission in cerebellar Purkinje cells// *Ibid.* – 2008. – **586**. – P. 4501–4515.
14. Llinas R., Steinberg I.Z., Walton K. Relationship between presynaptic calcium current and postsynaptic potential in squid giant synapse// *Biochem. J.* – 1981. – **33**. – P. 323–351.
15. Llinas R., Sugimori M., Silver R.B. Presynaptic calcium concentration microdomains and transmitter release// *J. Physiol. Paris* – 1992. – **86**. – P. 135–138.
16. Luebke J.I., Dunlap K., Turner T.J. Multiple calcium channel types control glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus// *Neuron*. – 1993. – **11**. – P. 895–902.
17. Macdonald R. L., Olsen R. W. GABA receptor channels// *Annu. Rev. Neurosci.* – 1994. – **17**. – P. 569–602.
18. Mintz I.M. Block of Ca channels in rat central neurons by the spider toxin omega-Aga-III// *J. Neurosci.* – 1994. – **14**. – P. 2844–2853.
19. Mintz I.M., Sabatini B.L., Regehr W.G. Calcium control of transmitter release at a cerebellar synapse// *Neuron*. – 1995. – **15**. – P. 675–688.
20. Miyazaki K., Ishizuka T., Yawo H. Synapse-to-synapse variation of calcium channel subtype contributions in large mossy fiber terminals of mouse hippocampus// *Neuroscience*. – 2005. – **136**. – P. 1003–1014.
21. Murakami N., Ishibashi H., Katsurabayashi S., Akaike N. Calcium channel subtypes on single GABAergic presynaptic terminal projecting to rat hippocampal neurons// *Brain Res.* – 2002. – **951**. – P. 121–129.
22. Nathan T., Lambert J.D. Depression of the fast IPSP underlies paired-pulse facilitation in area CA1 of the rat hippocampus// *J. Neurophysiol.* – 1991. – **66**. – P. 1704–1715.
23. Ohno-Shosaku T., Hirata K., Sawada S., Yamamoto C. Contributions of multiple calcium channel types to GABAergic transmission in rat cultured hippocampal neurons// *Neurosci. Lett.* – 1994. – **181**. – P. 145–148.
24. Olivera B.M., Miljanich G.P., Ramachandran J., Adams M.E. Calcium channel diversity and neurotransmitter release: the omega-conotoxins and omega-agatoxins// *Ann. Rev. Biochem.* – 1994. – **63**. – P. 823–867.
25. Regehr W.G., Mintz I.M. Participation of multiple calcium channel types in transmission at single climbing fiber to Purkinje cell synapses// *Neuron*. – 1994. – **12**. – P. 605–613.
26. Reid C.A., Clements J.D., Bekkers J.M. Nonuniform distribution of Ca²⁺ channel subtypes on presynaptic terminals of excitatory synapses in hippocampal cultures// *J. Neurosci.* – 1997. – **15**. – P. 2738–2745.
27. Reid C.A., Bekkers J.M., Clements J.D. N- and P/Q-Type Ca²⁺ channels mediate transmitter release with a similar cooperativity at rat hippocampal autapses// *Ibid.* –

1998. – **18**. – P. 2849–2855.
28. Reuter H. Measurements of exocytosis from single presynaptic nerve terminals reveal heterogeneous inhibition by Ca(2+)-channel blockers//Neuron. – 1995. – **14**. – P. 773–779.
29. Rosato-Siri M., Grandolfo M., Ballerini L. Activity-dependent modulation of GABAergic synapses in developing rat spinal networks in vitro//Eur. J. Neurosci. – 2002. – **16**. – P. 2123–2135.
30. Schneggenburger R., Neher E. Presynaptic calcium and control of vesicle fusion// Curr. Opin. Neurobiol. – 2005. – **15**. – P. 266–274.
31. Scholz K.P., Miller R.J. Presynaptic inhibition at excitatory hippocampal synapses: development and role of presynaptic Ca²⁺ channels// J. Neurophysiol. – 1996. – **76**. – P. 39–46.
32. Shen K.Z., Zhu Z.T., Munhall A. and Johnson S.W. Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation// Synapse. – 2003. – **50**. – P. 314–319.
33. Smith S.J., Buchanan J., Osses L.R., Charlton M.P., Augustine G.J. The spatial distribution of calcium signals in squid presynaptic terminals// J. Physiol. – 1993. – **472**. – P. 573–593.
34. Stanley E.F. The calcium channel and the organization of the presynaptic transmitter release face// Trends Neurosci. – 1997. – **20**. – P.404–409.
35. Takahashi T., Momiyama A. Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission// Nature. – 1993. – **366**. – P.156–158.
36. Tanabe M., Kaneko T. Paired pulse facilitation of GABAergic IPSCs in ventral horn neurons in neonatal rat spinal cord// Brain Res. – 1996. – **716**. – P.101–106.
37. Veselovsky N.S., Engert F., Lux H.D. Fast local superfusion technique// Pflug. Arch. – 1996. – **432**. – P. 351–354.
38. Wheeler D.B., Randall A., Tsien R.W. Changes in action potential duration alter reliance of excitatory synaptic transmission on multiple types of Ca²⁺ channels in rat hippocampus// J. Neurosci. – 1996. – **16**. – P. 2226–2237.
39. Wilcox K.S., Dichter M.A. Paired pulse depression in cultured hippocampal neurons is due to a presynaptic mechanism independent of GABA autoreceptor activation// Ibid. – 1994. – **14**. – P. 1775–1788.
40. Wu L.G., Saggau P. Pharmacological identification of two types of presynaptic voltage-dependent calcium channels at CA3-CA1 synapses of the hippocampus// Ibid. – P. 5613–5622.
41. Wu L.G., Saggau P. Block of multiple presynaptic calcium channel types by omega-conotoxin-MVIIIC at hippocampal CA3 to CA1 synapses// J. Neurophysiol. – 1995. – **73**. – P. 1965–1972.
42. Wu L.G., Borst J.G., Sakmann B. R-type Ca²⁺ currents evoke transmitter release at a rat central synapse// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – **95**. – P. 4720–4727.
43. Wu L.G., Borst J.G. The reduced release probability of releasable vesicles during recovery from short-term synaptic depression// Neuron. – 1999. – **23**. – P. 821–832.
44. Xu J., He L., Wu L.G. Role of Ca(2+) channels in short-term synaptic plasticity// Curr. Opin. Neurobiol. – 2007. – **17**. – P. 352–359.
45. Zucker R.S., Regehr W.G. Short-term synaptic plasticity// Annu. Rev. Physiol. – 2002. – **64**. – P. 355–405.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail: mizerna_oksana@ukr.net

Матеріал надійшов до редакції 12.07.2010