

АНОТАЦІЯ

Лунько О.В. Модуляція катіонних каналів великої провідності внутрішньої мембрани ядер нейронів Пуркінє мозочка щурів – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.02 – біофізика. – Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2020.

В дисертаційній роботі викладені результати дослідження модуляції трансмембранних струмів крізь поодинокі LCC (Large Conductance Cationic) канали ядер нейронів Пуркінє. Робота складається з трьох основних частин. В першій частині викладені результати пошуку речовин, які здатні потентно блокувати трансмембранні струми крізь LCC канали. Було перевірено цілісні отрути, токсини та анестетики, а також іони металів. В результаті проведеної роботи вдалося знайти перший блокатор для LCC каналів – тубокурарин. Вплив цієї сполуки характеризувався швидким блокуванням (flicker-блок) LCC каналів, що призводило до зменшення амплітуди струму, яке було залежним від прикладеного потенціалу на мембрані. Також було виявлено модулюючий вплив трьохвалентних іонів гадолінію. Інший виявлений блокатор, галламін, мав яскраво виражений ефект flicker-блоку, який проявлявся в більшій мірі порівняно з тубокурарином. Такий вплив призводить до значних труднощів для адекватної оцінки фармако-кінетичних параметрів блокування, тому необхідна наявність адекватної кінетичної моделі для LCC каналів.

В другій частині роботи за допомогою аналізу β -розподілу було охарактеризовано швидкі події в реєстрації струмів LCC каналів за контрольних умов для побудови відповідної моделі Маркова. Також було досліджено стаціонарні та нестаціонарні характеристики LCC каналів, зроблено оцінку кінетичних параметрів повільних подій для повного опису переходів між основними конформаційними станами в яких перебувають LCC канали. Було встановлено, що канал перебуває в одному відкритому стані, який зв'язаний з трьома закритими станами, які мають різні константи часу

перебування, та одним підрівнем. Показано, що провідність LCC каналів стабільна в діапазоні мембранного потенціалу від -80 мВ до +80 мВ. Константи швидкості переходів для закритих станів від та до основного відкритого стану проявляють чітку залежність від потенціалу.

В третій заключній частині цієї роботи, на прикладі швидкого блокатора, галламіна, було продемонстровано ефективність використання встановленої моделі Маркова та методу аналізу β -розподілу у дослідженні механізму блокування. Швидке блокування характеризувалося зміною константи швидкості асоціації блокатора, яка залежала від концентрації галламіну. Було встановлено параметри чутливості блокатора до прикладеного мембранного потенціалу. Вибраний метод аналізу кінетики LCC каналів вказує, що галламін діє як класичний поровий блокатор.

Таким чином, було показано, що модель Маркова для LCC каналів та аналіз β -розподілу є потужними аналітичними інструментами для встановлення механізму та обчислення кінетичних характеристик модуляції струмів через поодинокі LCC канали.

Ключові слова: ядерна оболонка, LCC канали, кінетична модель, швидке блокування, аналіз β -розподілу.