

Модуляция ацеластином Ca^{2+} -зависимого калиевого канала в эритроцитах

А.В.Акопян

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии ЕрГМУ им. М. Гераци
375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: Ca^{2+} -зависимый калиевый канал, ацеластин, эритроциты

В процессах активации, пролиферации и дифференцировки клеток различного происхождения, в том числе лимфоцитов и эритроцитов, важная роль принадлежит неорганическим ионам и системам их транспорта. Ca^{2+} -зависимый калиевый канал является одной из важнейших систем транспорта ионов в эритроцитах [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния селективного блокатора H_1 рецепторов гистамина на активность Ca^{2+} -зависимого калиевого канала в эритроцитах.

Материал и методы

Эритроциты выделяли из гепаринизированной крови волонтеров, промывали в среде, содержащей 150 мМ NaCl и 5 мМ Трис-НСl (рН 7,6–8,0). Повторное промывание эритроцитов проводили в среде, содержащей 150 мМ холинхлорида.

Использовались реактивы – пропранолол, ионофор А23187 (Sigma), ацеластин, любезно предоставленный фирмой Asta-Medica (Германия).

Измерения концентрации ионов K^+ и H^+ проводили с помощью ионселективных электродов.

Результаты и обсуждение

Добавление пропранолола (активатора Ca^{2+} -зависимого калиевого канала) в суспензию эритроцитов в присутствии ионов кальция приводит к выходу K^+ из клеток (рис.1), который сопровождается входом ионов H^+ . В отсутствие ионов Ca^{2+} в среде выхода ионов K^+ из эритроцитов не наблюдается. Выход K^+ , индуцированного пропранололом опосредован повышением уровня Ca^{2+} в цитозоле [3], причем это повышение при концентрации пропранолола от 0.5 до 5 мМ носило ступенчатый характер и наблюдалось как в свежих, так и энергетически истощенных клетках. В свежих эритроцитах активная откачка Ca^{2+} из клеток под влиянием Ca^{2+} АТФ-азы восполняется поглощением

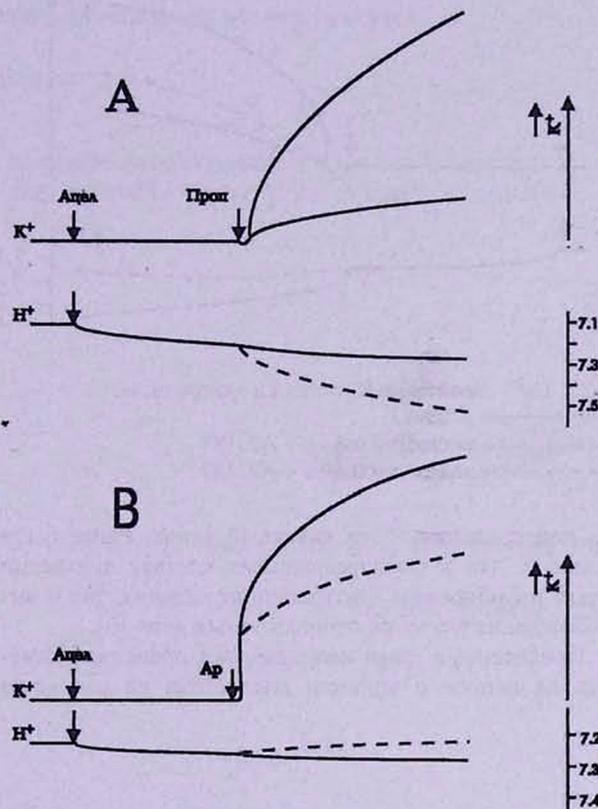


Рис. 1. Влияние ацеластина на сопряженные потоки Ca^{2+} , K^+ и H^+ , индуцированные "Арменикумом" и пропранололом в эритроцитах.

--- А – K^+ и H^+ , индуцированные пропранололом; В – K^+ и H^+ потоки, индуцированные "Арменикумом".

Ацел – ацеластин

Проп – пропранолол

Ар – "Арменикум"

Ca^{2+} . По мнению авторов [3], пропранолол приводит к высвобождению связанных с внутренней стороной мембраны ионов Ca^{2+} , что и приводит к активации Ca^{2+} -зависимого калиевого канала. В дальнейшем

было показано, что увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} может быть результатом ингибирования Ca^{2+} - кальмодулинзависимой АТФ-азы, приводящей к увеличению результирующего потока Ca^{2+} в клетку [4]. Более того, пропранолол повышает чувствительность канальных белков к Ca^{2+} [5].

Ацеластин угнетает активность Ca^{2+} - зависимого калиевого канала, индуцированного пропранололом, причем ингибиторный эффект ацеластина носит дозозависимый характер. Ингибция ацеластинем Ca^{2+} -зависимого калиевого канала может быть результатом его действия как на систему транспорта Ca^{2+} , так и K^+ ,

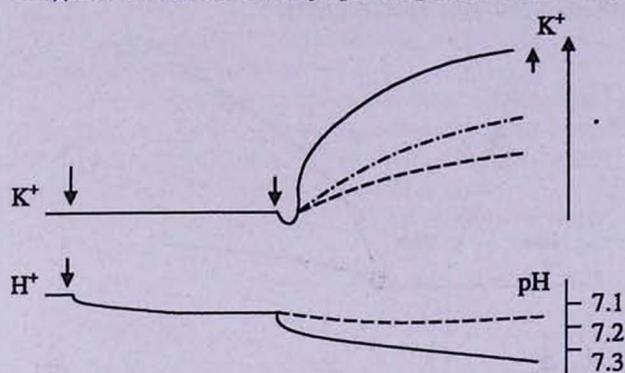


Рис. 2. Ca^{2+} - зависимые K^+ потоки в эритроцитах:

— A 23187
 - - - - - ацеластин 0.8 мМ + A23187
 - · - · - ацеластин 0.6 мМ + A23187

т.е. непосредственно на калиевый канал. Ранее было показано, что в гладкомышечных клетках ацеластин может ингибировать как транспорт кальция, так и высвобождение его из внутриклеточных депо [6].

Проведенные нами исследования позволили ответить на вопрос о влиянии ацеластина на калиевую

составляющую Ca^{2+} - зависимого калиевого канала. Как показали результаты наших исследований, ацеластин дозозависимо ингибировал активность Ca^{2+} -зависимого калиевого канала в эритроцитах индуцированного ионофором двухвалентных металлов A23187 (рис. 2).

Ионофор A23187, являясь экзогенным переносчиком Ca^{2+} , транспортирует его из внеклеточной среды в цитозоль, не открывая кальциевые каналы. В силу этого индуцированный ионофором A23187 Ca^{2+} - зависимый калиевый канал не угнетается антагонистами Ca^{2+} .

Мы изучали также влияние ацеластина на Pb - зависимый калиевый канал. Ацеластин ингибировал Pb -зависимый калиевый канал (степень угнетения составляла 65%). Необходимо отметить, что степень ингибции ацеластинем (в той же дозе) Pb -зависимого калиевого канала была менее выражена, чем Ca^{2+} -зависимого калиевого канала. Pb -зависимый калиевый канал не зависит от кальция. Вышеуказанное свидетельствует, что ацеластин влияет и на систему транспорта калия, т.е. непосредственно на калиевый канал.

Иная картина наблюдалась при изучении влияния ацеластина на Ca^{2+} - зависимый калиевый канал в эритроцитах, индуцированный препаратом "Арменикум" [6]. Обработка эритроцитов "Арменикумом" в присутствии ионов Ca^{2+} приводит к выходу K^+ .

Как показали наши исследования, ацеластин в дозе 0,8 мМ, вызывающий практически полное угнетение индуцированных пропранололом и ионофором A23187 кальцийзависимых потоков K^+ , оказывал в системе с "Арменикумом" противоположный эффект. Предварительная обработка эритроцитов ацеластинем приводила к значительному усилению Ca^{2+} -зависимого выхода K^+ , индуцированного "Арменикумом". Таким образом, ацеластин модулирует Ca^{2+} -зависимые калиевые потоки в эритроцитах.

Поступила 02.03.02

Ացելաստինի ազդեցությունը էրիթրոցիտների Ca^{2+} - կախյալ K^+ մղանցքների վրա

Ա.Վ. Նակոբյան

Հետազոտությանը բացահայտվել է, որ էրիթրոցիտների Ca^{2+} - կախյալ K^+ մղանցքները պաշարվում են ացելաստինի ազդեցության հետևանքով:

Հայտնաբերվել է, որ պաշարիչները մարդու էրիթրոցիտներում մոդուլացնում են «Արմենիկում»-ով դրդված Ca^{2+} - կախյալ K^+ խոնների արտահոսքը:

The effect of azelastin on Ca^{2+} - dependent K^+ channels of erythrocytes

A.V. Hakopyan

The results of the investigations have shown that Ca^{2+} - dependent K^+ channels in erythrocytes are inhibited by azelastin. It has been shown that H1 blockers of the

histamine receptors modulate the Ca^{2+} - dependent K^+ efflux induced by "Armenicum" in human erythrocytes.

Литература

1. Гамбаров С.С., Гюльбаян Т.А., Наханетян К.Г., Акопян А.В. В кн.: Арменикум. Экспериментальные и клинические исследования, Ереван, 2001, вып. 2, с.46.
2. Schwarz W., Passow H. Ann. Rev. Physiol., 1983, 45, p. 353.
3. Szasz I., Sacradi B., Gardos G. J.Memb., Biol., 1977, 35, p. 75.
4. Meltzer H.L., Kassir S. Biochim. Biophys. Acta, 1983, 755, p. 452.
5. Schwarz W., Passow H. Biochim. Biophys. Acta, 1985, 815, p. 223.
6. Masuo M. Exp. Ther., 1992, 260, p. 1300.