Самигуллин
Дмитрий
Владимирович

Бухараева
Элля
Ахметовна

Скоринкин
Андрей
Иванович

Петров
Алексей
Михайлович

Ценцеви
Андре
Никола

Ковязина
Ирина
Владимировна

Маломуж
Артем
Иванович

Нуруллин
Лениз
Фаритович

Петров
Константин
Александрович

Хузахмет
Венера
Фаритов

Сибгатуллина
Гузель
Валерьевна

Хазиев
Эдуард
Фаритович

Тяпкина
Оксана
Викторовна

Жиляков
Никита
Викторович

Закирьянова
Гузалия
Фаритовна

Архипо
Арсени
Юрьеви

Руководитель лаборатории

Самигуллин Дмитрий Владимирович - к.б.н., с.н.с. Тел.: +7(843) 2927647,

Сотрудники лаборатории

Бухараева Эдля Ахметовна – д.б.н., проф., в.н.с.
[illegible] – д.б.м.н., н.с.
[illegible] – к.б.н., с.н.с.
[illegible] – к.б.н., н.с.
[illegible] – к.б.н., с.н.с.
[illegible] – к.б.н., н.с.
[illegible] – к.б.н., м.н.с.
[illegible] – к.б.н., с.н.с.
Архипов Арсений Юрьевич – лаб. – аспирант

Направление исследований:

1. Исследование неквантового освобождения ацетилхолина из двигательных нервных окончаний и механизмов регуляции данного вида нейросекреции.

2. Исследование механизмов регуляции временных параметров нейросекреции.
3. Исследование различных аспектов кальциевой сигнализации в периферическом синапсе.
4. Исследование роли липидов мембран в процессах межклеточной сигнализации.
5. Исследование механизмов действия нового класса ингибиторов ацетилхолинэстеразы
6. Исследование механизмов блокирования рецепторно-канального комплекса постсинаптической мембраны.
7. Исследование молекулярных механизмов обеспечения надежности синаптической передачи сигнала в нервно-мышечном контакте в условиях естественной физиологической активности организма и при экстремальных состояниях, включая гипогравитацию.

Основные результаты исследований:

1. Установлено, что выделение нейромедиатора из синаптической везикулы происходит не только за счет диффузии, а главным образом путем формирования направленной к постсинаптической мембране микроструи, повышающей эффективность действия нейромедиатора на рецепторы клетки-мишени, что обеспечивает надежность синаптической передачи возбуждения.
2. Показано, что ионы магния способны снижать интенсивность неквантового выделения нейромедиатора. Доказана необходимость внеклеточного кальция для реализации неквантового выделения медиатора, однако участие ионов экстраклеточного кальция в процессе неквантовой секреции не является прямым и не опосредуется входом через кальциевые каналы, как это имеет место при квантовой секреции. В то же время чувствительность механизма неквантового выделения медиатора к ионам магния является специфической и не связана со способностью этих ионов блокировать кальциевые каналы. (*Эти результаты включены в перечень основных достижений РАН в 2009 г.)*
3. В нервно-мышечном синапсе млекопитающих выявлен механизм ауторегуляции

неквантового освобождения ацетилхолина, активируемый как самим медиатором – ацетилхолином, так и глутаматом, выделяющимся либо в свободной форме из нервного окончания как ко-медиатор, либо образующимся в синаптической щели при гидролизе нейропептида N-ацетиласпартилглутамата. (*Эти результаты включены в перечень основных достижений РАН в 2007 г.)*

4. Установлено, что при ингибировании бутирилхолинэстеразы происходит изменение амплитудно-временных параметров постсинаптических ответов после блокады ацетилхолинэстеразы – основного фермента, осуществляющего быстрый гидролиз нейромедиатора, что свидетельствуют о том, что, бутирилхолинэстераза локализована в непосредственной близости от мест выделения квантов медиатора. (*Эти результаты включены в перечень основных достижений РАН в 2009 г.)*

5. Впервые показано, что в отличие от классических ингибиторов ацетилхолинэстеразы представители нового класса ингибиторов фермента - производные 6-метилурацила - эффективнее инактивируют функциональную синаптическую ацетилхолинэстеразу в синапсах локомоторных мышц по сравнению с синапсами диафрагмальной мышцы, что свидетельствует об особенностях функционирования ацетилхолинэстеразы в синапсах дыхательных и локомоторных мышц.Скрининг соединений данного класса по способности ингибировать ацетилхолинэстеразу разных органов выявил вещества, которые в концентрациях, облегчающих синаптическую передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, не оказывают побочных эффектов, связанных с влиянием на ацетилхолинэстеразу сердца и гладкой мускулатуры. Это позволяет рассматривать их как потенциальные лекарственные средства лечения миастении Гравис и других синдромов патологической мышечной слабости.

6. Доказана существенная физиологическая роль ранее не учитываемого способа модуляции синаптической передачи путем изменения кинетики освобождения квантов нейромедиатора. В ряде случаев данный механизм является ведущим в обеспечении надежности передачи возбуждения с нерва на мышцу и модуляция его работы может иметь значение для преодоления синаптических дефектов при некоторых видах патологии. (*Эти результаты включены в перечень основных достижений РАН в 2002 г.)*

7. Выявлена ведущая роль ионов кальция и циклического АМФ в модуляции кинетики процесса нейросекреции - увеличение их внутриклеточного содержания приводит к синхронизации освобождения квантов нейромедиатора.

8. При сопоставлении механизмов действия веществ, применяемых в клинической практике (мекамиламина, хлоргексидина, демифосфона) установлено, что они являются блокаторами холинорецепторного комплекса с разными механизмами действия, включающими медленное блокирование открытого ионного канала, блокирование канала по «ловушечному» типу и аллостерическую модуляцию рецепторно-канального комплекса. На основании проведенных экспериментальных исследований и в ходе математического моделирования разработан алгоритм для определения механизма действия модуляторов постсинаптического типа действия.

Избранные публикации

1. Petrov KA, Girard E, Nikitashina AD, Colasante C, Bernard V, Nurullin L, Leroy J, Samigullin D, Colak O, Nikolsky E, Plaud B, Krejci E.Schwann cells sense and control acetylcholine spillover at the neuromuscular junction by α7 nicotinic receptors and butyrylcholinesterase. J Neurosci. 2014 Sep 3;34(36):11870-83.
2. Khuzakhmetova V, Samigullin D, Nurullin L, Vyskočil F, Nikolsky E, Bukharaeva E. Kinetics of neurotransmitter release in neuromuscular synapses of newborn and adult rats. Int J Dev Neurosci. 2014 May;34:9-18.
3. Tsentsevitsky A, Kovyazina I, Nikolsky E, Bukharaeva E, Giniatullin R. Redox-sensitive synchronizing action of adenosine on transmitter release at the neuromuscular junction. Neuroscience. 2013 Sep 17;248:699-707.
4. Petrov KA, Malomouzh AI, Kovyazina IV, Krejci E, Nikitashina AD, Proskurina SE, Zobov VV, Nikolsky EE. Regulation of acetylcholinesterase activity by nitric oxide in rat neuromuscular junction via N-methyl-d-aspartate receptor activation. Eur J Neurosci. 2013 Jan;37(2):181-189.
5. Shneider MN, Gimatdinov RS, Skorinkin AI, Kovyazina IV, Nikolsky EE.Hydrodynamic flow in a synaptic cleft during exocytosis. Eur Biophys J. 2012 Jan;41(1):73-78.
6. Abramochkin DV, Tapilina SV, Sukhova GS, Nikolsky EE, Nurullin LF. Functional M3 cholinoreceptors are present in pacemaker and working myocardium of murine heart. Pflugers Arch. 2012 Apr;463(4):523-52
7. Lindovský J, Petrov K, Krůšek J, Reznik VS, Nikolsky EE, Vyskočil F. Effect of tissue-specific acetylcholinesterase inhibitor C-547 on α3β4 and αβεδ acetylcholine receptors in COS cells. Eur J Pharmacol. 2012 Aug 5;688(1-3):22-26.
8. Malomouzh AI, Nurullin LF, Arkhipova SS, Nikolsky EE. NMDA receptors at the endplate of rat skeletal muscles: Precise postsynaptic localization. Muscle Nerve. 2011 Dec;44(6):987-989.
9. Malomouzh AI, Nikolsky EE, Vyskočil F. Purine P2Y receptors in ATP-mediated regulation of non-quantal acetylcholine release from motor nerve endings of rat diaphragm. Neurosci Res. 2011 Nov;71(3):219-225.
10. Tsentsevitsky A, Nikolsky E, Giniatullin R, Bukharaeva E. Opposite modulation of time course of quantal release in two parts of the same synapse by reactive oxygen species. Neuroscience. 2011 Aug 25;189:93-99.
11. Nurullin LF, Mukhitov AR, Tsentsevytsky AN, Petrova NV, Samigullin DV, Malomouzh AI, Bukharaeva EA, Vyskočil F, Nikolsky EE. Voltage-dependent P/Q-type calcium channels at the frog neuromuscular junction. Physiol Res. 2011 Nov 22;60(5):815-823.
12. Petrov KA, Yagodina LO, Valeeva GR, Lannik NI, Nikitashina AD, Rizvanov AA, Zobov VV, Bukharaeva EA, Reznik VS, Nikolsky EE, Vyskočil F. Different sensitivities of rat skeletal muscles and brain to novel anti-cholinesterase agents, alkylammonium derivatives of 6-methyluracil (ADEMS). Br J Pharmacol. 2011 Jun;163(4):732-744.
13. Kovyazina IV, Tsentsevitsky AN, Nikolsky EE, Bukharaeva EA. Kinetics of acetylcholine quanta release at the neuromuscular junction during high-frequency nerve stimulation. Eur J Neurosci. 2010 Nov;32(9):1480-1489.
14. Shaihutdinova AR, Nikolsky EE, Vyskocil F, Skorinkin AI. Mechanisms of the inhibition of endplate acetylcholine receptors by antiseptic chlorhexidine (experiments and models). Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2009 Dec;380(6):551-560.

15. Gilmanov IR, Samigullin DV, Vyskocil F, Nikolsky EE, Bukharaeva EA. Modeling of quantal neurotransmitter release kinetics in the presence of fixed and mobile calcium buffers. J. Computational Neuroscience , 2008, 25, 296-307.

16. Malomouzh A.I., Mukhtarov M.R., Nikolsky E.E., Vyskocil F. Muscarinic M1 acetylcholine receptors regulate the non-quantal release of acetylcholine in the rat neuromuscular junction via NO-dependent mechanism. J. Neurochemistry, 2007, 102, 2110-2117.

17. Bukharaeva E., Samigullin D., Nikolsky E., Magazanik L Modulation of the kinetics of evoked quantal release at mouse neuromuscular junctions by calcium and strontium. J. Neurochemistry, 2007, 100, 939-949.

18. Shakirzyanova A.V, Bukharaeva E.A., Nikolsky E.E., Giniatullin R.A. Negative cross-talk between presynaptic adenosine and acetylcholine receptors. Eur. J. of Neuroscience, 2006, 24, 105-115.

19. Nikolsky E.E., Vyskocil F., Bukharaeva E.A., Samigullin D.V., Magazanik L.G. Cholinergic regulation of the evoked quantal release at frog neuromuscular junction. J. Physiology (L), 2004, 560, 77-88.

20. Bukharaeva E, Samigullin D, Nikolsky E, Vyskočil F: Protein kinase A cascade regulates quantal release dispersion at frog muscle endplate. J. Physiology (L), 2002, 538,837-848.