

Wpływ lewetiracetamu na potencjały czynnościowe i prądy sodowe w neuronach piramidowych kory przedczołowej.

Autor pracy: Kinga Ogrodzińska

Praca magisterska wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmakoterapii i Opieki Farmaceutycznej

Promotor pracy: dr Przemysław Kurowski

WPROWADZENIE

Lewetiracetam jest nowy lek przeciwpadaczkowy, którego mechanizm działania nie został w pełni określony.

Wykazano jednak, że lek ten ma wysokie **powinowactwo do glikoproteiny pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A)**, które występują we wszystkich neuronach niezależnie od neuroprzekaźnika z nim skojarzonego.

CEL PRACY

- Zbadanie wpływu lewetiracetamu na **częstotliwość powstawania, amplitudę i próg aktywacji potencjałów czynnościowych**.
- Zbadanie wpływu lewetiracetamu na **amplitudę prądu dokomórkowego**.
- Zbadanie wpływu lewetiracetamu na **aktywność potencjałozależnych prądów sodowych**, ze szczególnym uwzględnieniem kanałów Nav1.9.

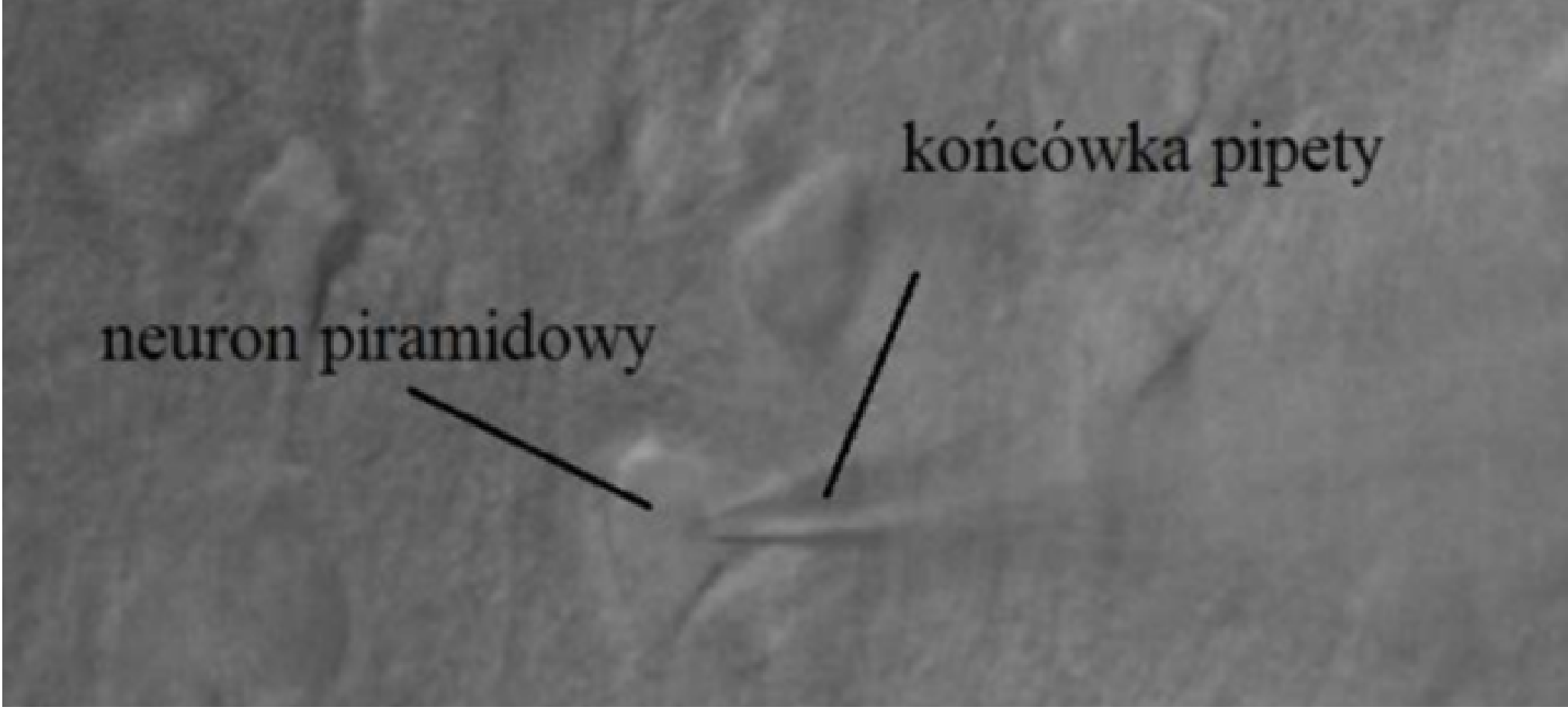
MATERIAŁY

Badania zostały wykonane na **neuronach piramidowych kory przedczołowej** zlokalizowanych w skrawkach pobranych od młodych samców szczurów ze stada Wistar.

Identyfikacja neuronów piramidowych odbyła się w **świeśle podczerwonym i DIC** – pozwalającym na dobrą widoczność.

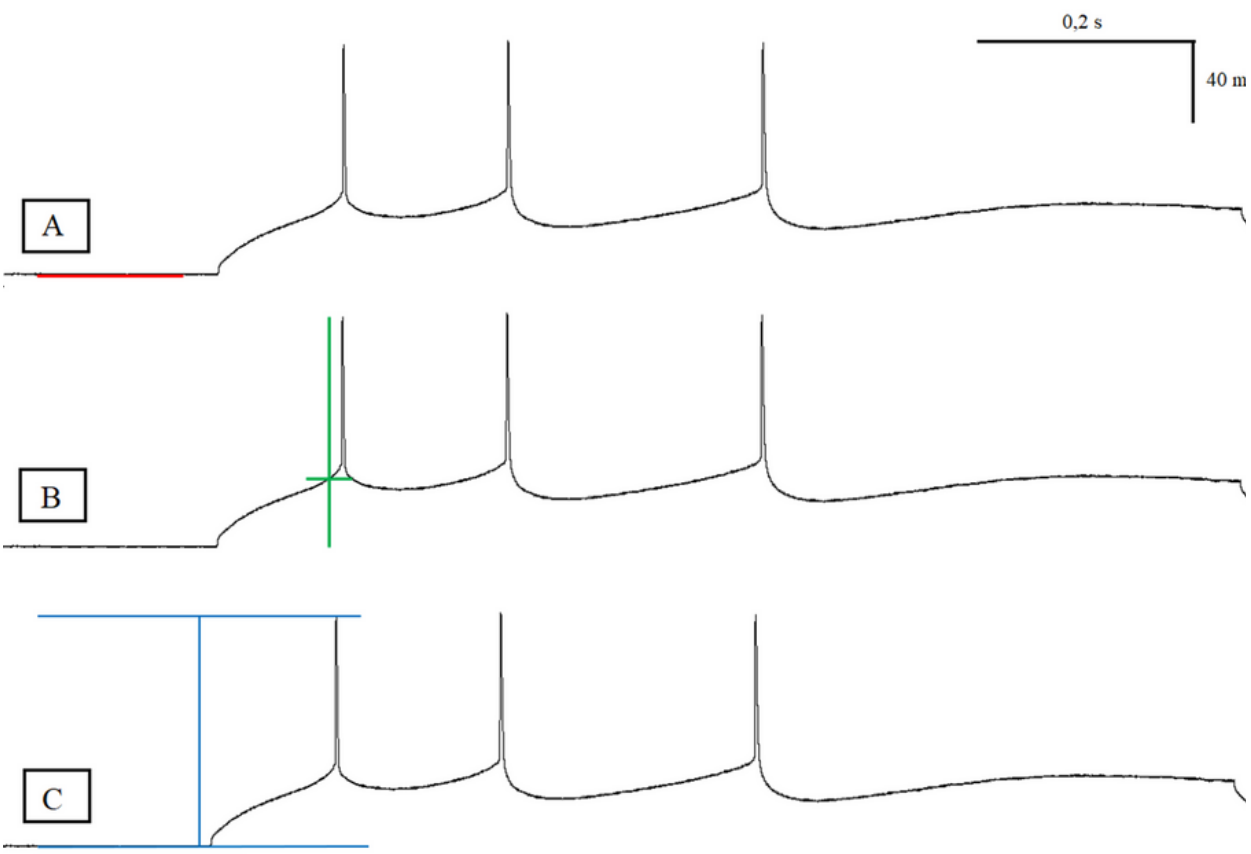
METODYKA

Metodyka oparta na **rejestracji prądów jonowych metodą stabilizacji potencjału na całej powierzchni błony komórkowej neuronów (whole-cell voltage-clamp)**.

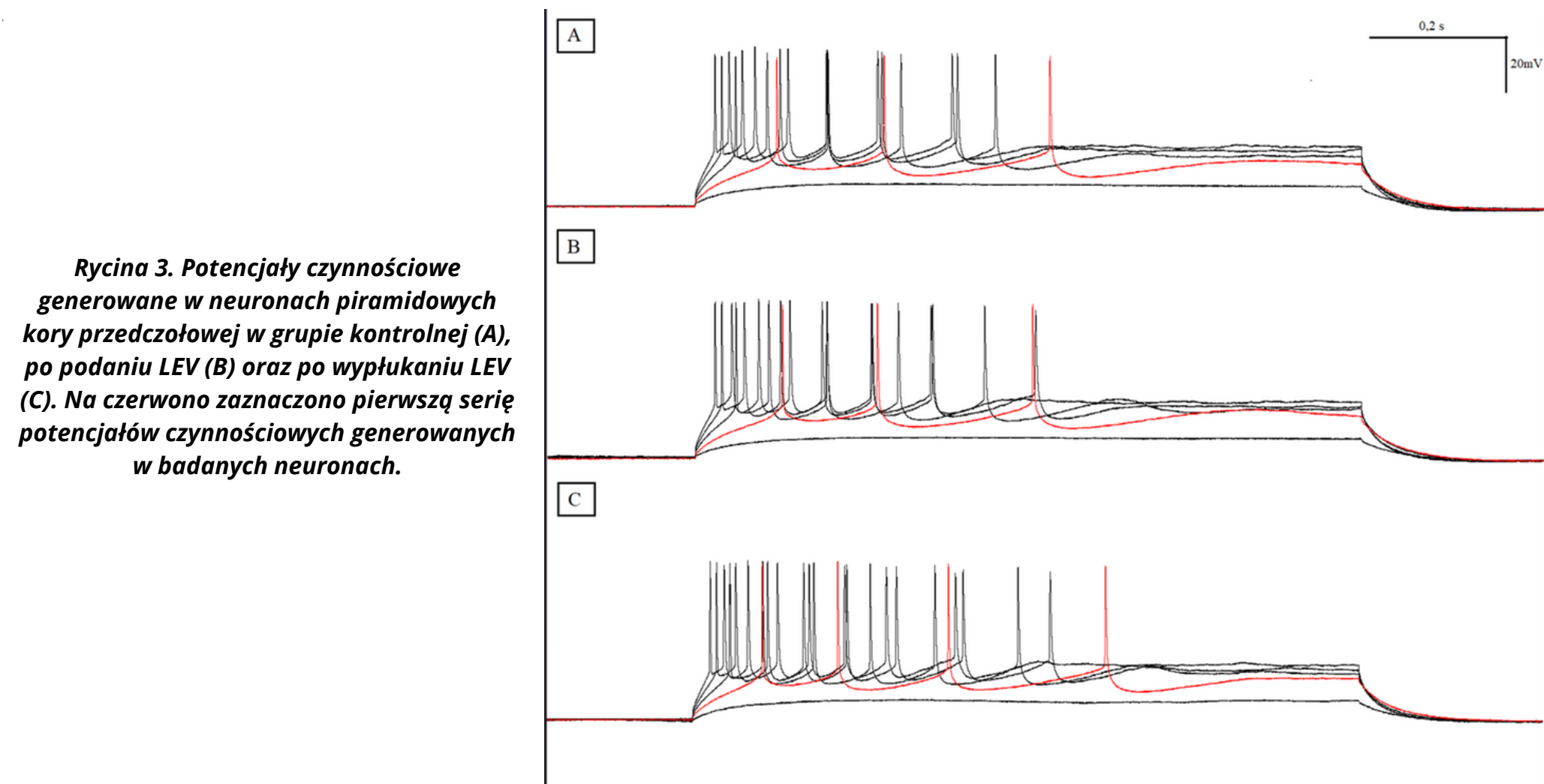


Rycina 1. Przykładowy neuron piramidowy warstwy V kory przedczołowej z widoczną pipetą rejestracyjną.

WYNIKI



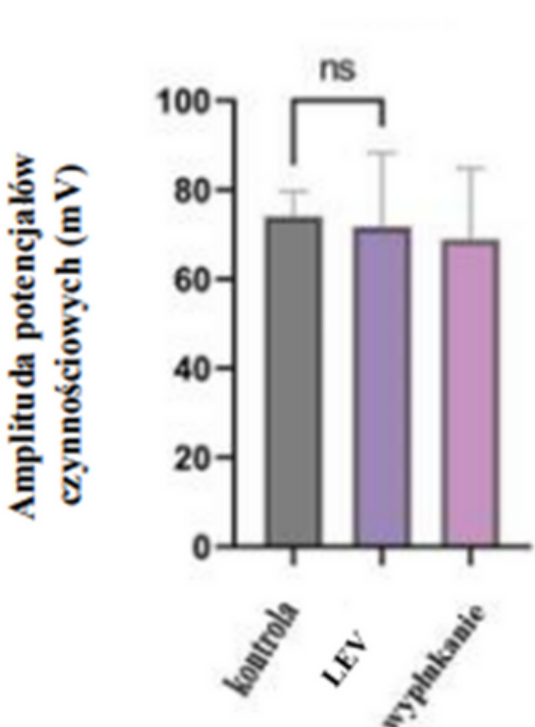
Rycina 2. Potencjały czynnościowe generowane przez neurony piramidowe warstwy V kory przedczołowej. Vm – spoczynkowy potencjał błonowy, Vmax – maksymalna wartość potencjału czynnościowego, kolorem niebieskim zaznaczono amplitudę potencjałów czynnościowych (Vmax – Vm). A – potencjał błonowy, B – próg aktywacji, C – amplituda.



Rycina 3. Potencjały czynnościowe generowane w neuronach piramidowych kory przedczołowej w grupie kontrolnej (A), po podaniu LEV (B) oraz po wypłukaniu LEV (C). Na czerwono zaznaczono pierwszą serię potencjałów czynnościowych generowanych w badanych neuronach.

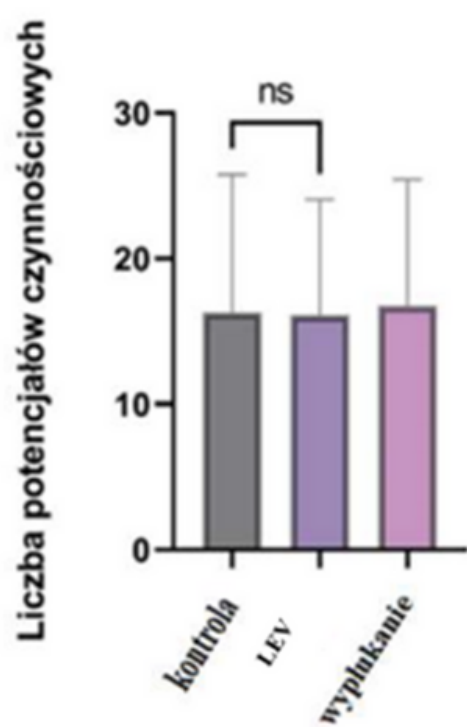
WYNIKI

Wpływ podania LEV na amplitudę potencjałów czynnościowych.



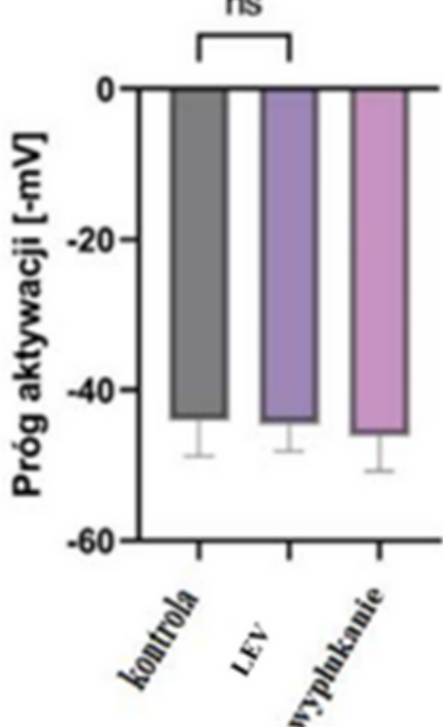
Rycina 4. Średnia wielkość amplitudy potencjałów czynnościowych generowanych przez neurony w warunkach kontrolnych („kontrola”), po podaniu LEV („LEV”) i po wypłukaniu LEV („wypłukanie”).

Wpływ podania LEV na liczbę potencjałów czynnościowych



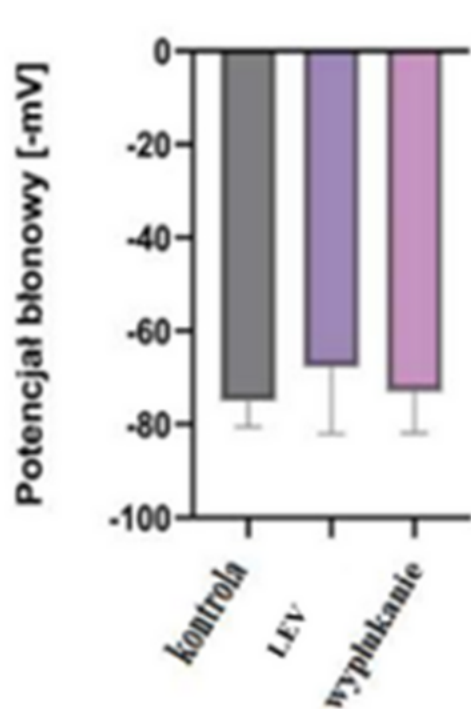
Rycina 5. Średnia liczba potencjałów czynnościowych w kontroli („kontrola”), po podaniu LEV („LEV”) i po wypłukaniu LEV („wypłukanie”).

Wpływ podania LEV na próg aktywacji potencjałów czynnościowych



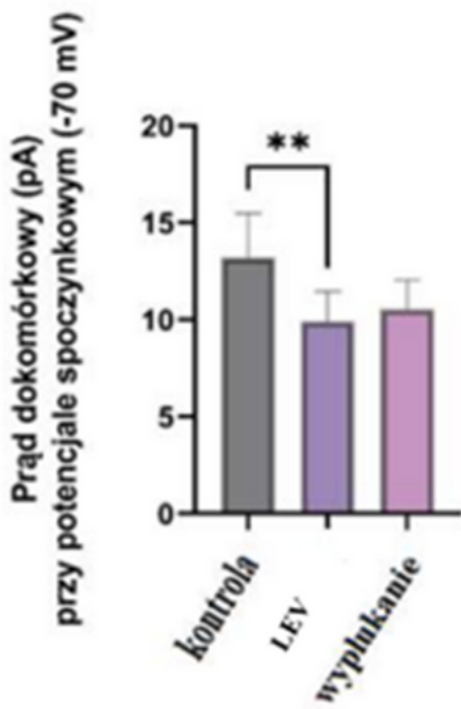
Rycina 6. Średni próg aktywacji potencjałów czynnościowych generowanych w neuronach piramidowych kory przedczołowej w kontroli („kontrola”), po podaniu LEV („LEV”) i po wypłukaniu LEV („wypłukanie”).

Wpływ podania LEV na spoczynkowy potencjał błonowy neuronów



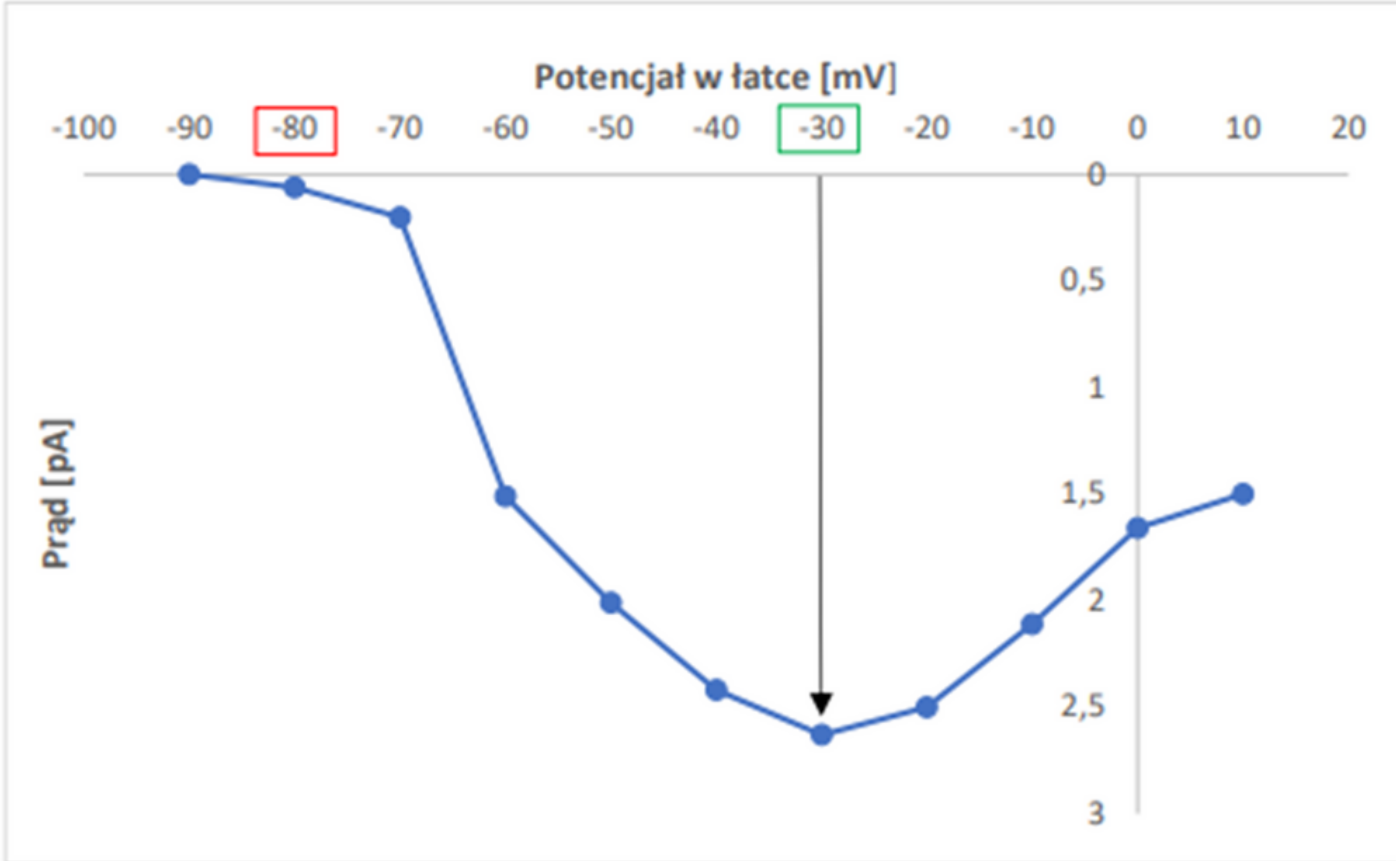
Rycina 7. Średni spoczynkowy potencjał błonowy neuronów w warunkach kontrolnych („kontrola”), po podaniu LEV („LEV”) oraz po wypłukaniu LEV („wypłukanie”).

Wpływ podania LEV na amplitudę prądu dokomórkowego



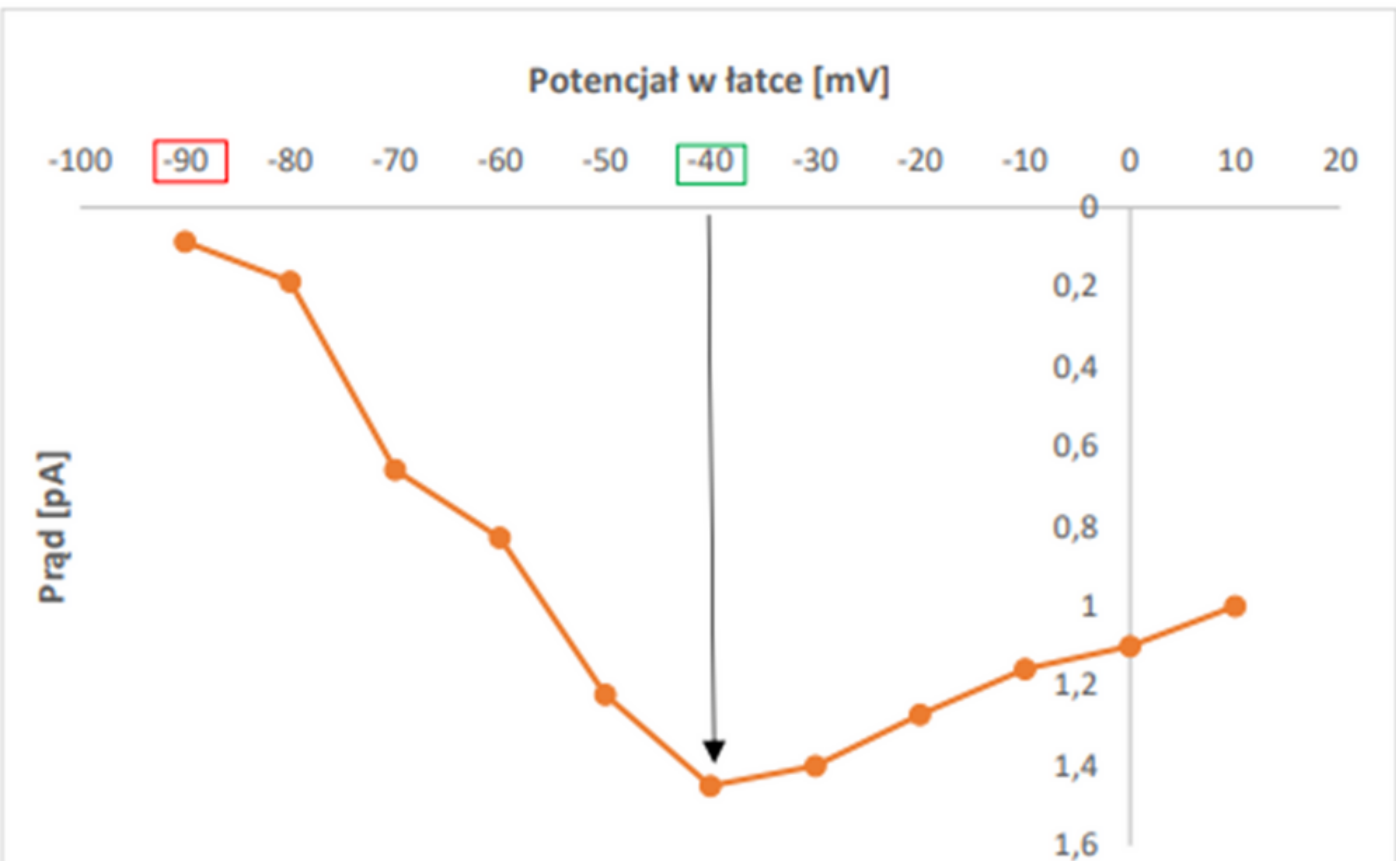
Rycina 8. Amplituda prądu dokomórkowego neuronów piramidowych kory przedczołowej w warunkach kontrolnych („kontrola”), po podaniu LEV („LEV”) i po wypłukaniu LEV („wypłukanie”). Rejestracje prądu dokomórkowego wykonano przy potencjale błonowym wynoszącym -70 mV.

Krzywa aktywacji prądów Nav1.9 w warunkach kontrolnych



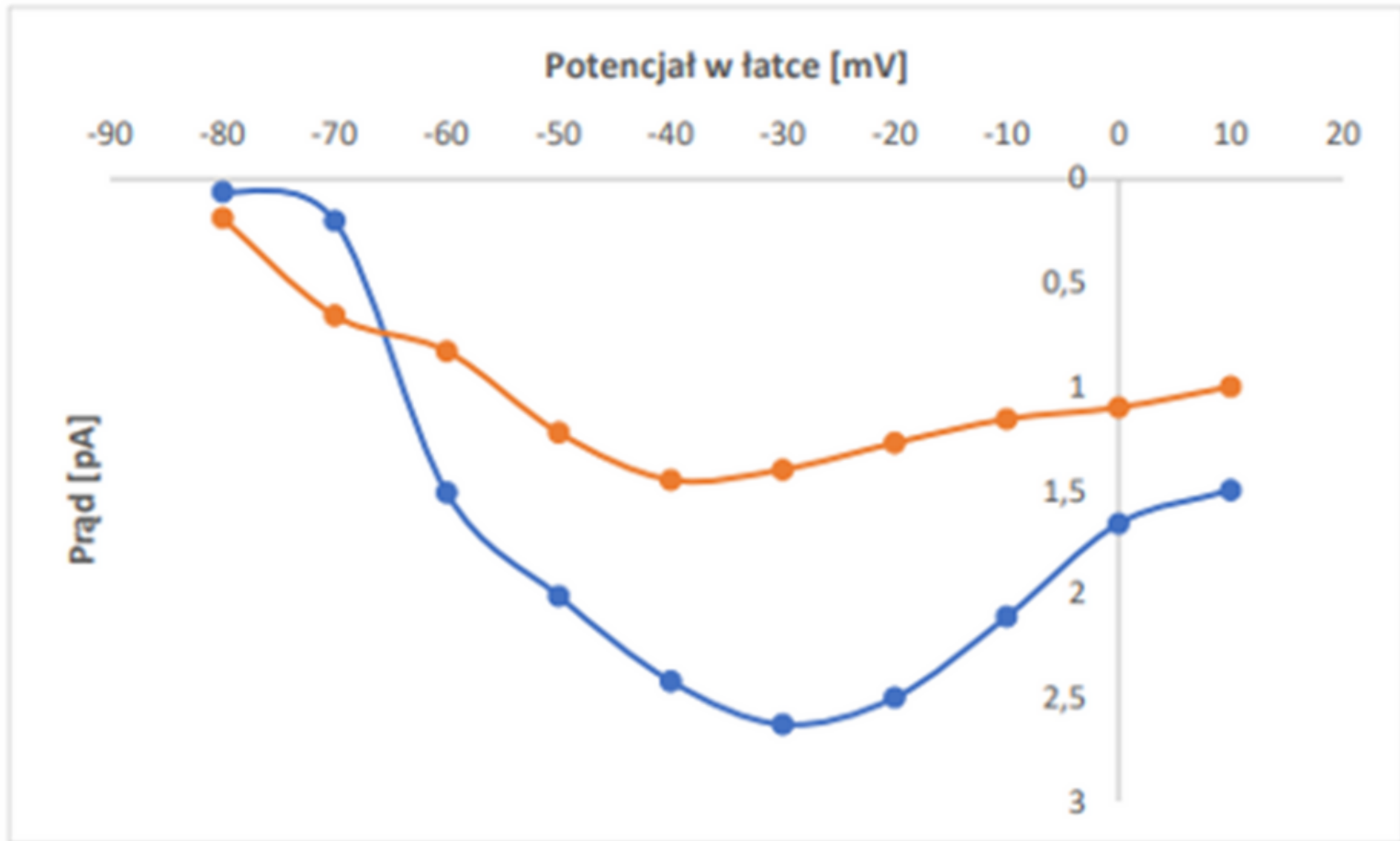
Rycina 10. Krzywa aktywacji kanałów Nav1.9 w warunkach kontrolnych. Próg aktywacji oznaczono czerwoną ramką, natomiast zieloną ramką zaznaczono potencjał błonowy, przy którym amplituda prądu Nav1.9 osiąga maksimum.

Krzywa aktywacji prądów Nav1.9 po podaniu LEV



Rycina 11. Krzywa aktywacji kanałów Nav1.9 po podaniu LEV. Próg aktywacji oznaczono czerwoną ramką, natomiast zieloną ramką zaznaczono potencjał błonowy, przy którym amplituda prądu Nav1.9 osiąga maksimum.

Wpływ podania LEV na aktywność pojedynczych kanałów sodowych typu Nav1.9, krzywe aktywacji przed i po podaniu LEV.



Rycina 12. Krzywe aktywacji kanałów Nav1.9 w warunkach kontrolnych (kolor niebieski) i po podaniu LEV (kolor pomarańczowy).

WNIOSKI

- Lewetiracetam prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej neuronów piramidowych kory przedczołowej.
- Lewetiracetam nie wpływa na częstotliwość, amplitudę i próg aktywacji potencjałów czynnościowych generowanych w neuronach korowych.
- Lewetiracetam zmniejsza amplitudę prądu dokomórkowego.
- Lewetiracetam wpływa na aktywność potencjałozależnych kanałów sodowych.
- Lewetiracetam przesunął krzywą aktywacji kanałów sodowych typu Nav1.9 w stronę hiperpolaryzacji.