uhtomskiy2025-mvF3004

Особенности созревания нейротрофина мозга в скелетных мышечных волокнах и ретроградные влияния продуктов этого созревания в моторных синапсах мыши

Александр Е. Гайдуков[1] , Анастасия И. Молчанова[1] , Егор И. Шепелев[1]

[1] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

gaydukov@gmail.com

Созревание нейротрофина мозга (BDNF) может происходить за счет внутри- или внеклеточного протеолиза проBDNF с образованием продомена. Трактовка синаптических воздействий эндогенного BDNF требует учета возможного одновременного действия продомена.

В зрелых диафрагмальных моторных синапсах мышей регистрировали спонтанные (миниатюрные) и вызванные стимуляцией (50 Гц, 1 с) моторных аксонов многоквантовые потенциалы концевой пластинки - МПКП и ПКП, соответственно.

ПроBDNF (1 нМ) никак не влияет на спонтанную и вызванную секрецию ацетилхолина (АХ). BDNF (1 нМ), активируя рецепторы TrkB, потенцирует нервно-мышечную передачу за счет увеличения размера квантов АХ, частоты МПКП и квантового состава ПКП. Продомен BDNF (1 нМ), напротив, тормозит квантовую секрецию АХ, уменьшая амплитуду МПКП и ПКП, частоту МПКП и квантовый состав ПКП. Продомен BDNF активирует рецепторный комплекс p75/сортилин и запускает сигнальный путь с участием Rho-киназы и фосфатазы PTEN, направленный на стимулирование G-белок-управляемых K^+- каналов входящего выпрямления (GIRK) и Ca^{2+}-активируемых K^+- каналов малой проводимости (SK). Активация GIRK требует эндогенной активности паннексинов 1 и A_1-рецепторов аденозина. Для активации SK при действии продомена BDNF необходим выброс

депонированного Ca^{2+} через пресинаптические рианодиновые рецепторы. PTEN - ключевой фермент, обеспечивающий раздвоение сигнального пути на активацию GIRK и SK.

При выбросе эндогенного нейротрофина в результате стимуляции рецепторов, активируемых протеазами (PAR1) их селективным агонистом, в синаптической щели функционирует не только BDNF, но и его продомен. Ингибируя p75 или TrkB в сочетании с активацией PAR1, можно получить синаптические эффекты, характерные для экзогенных BDNF или его продомена.

Сопоставление ингибирования расположенной в синаптической щели MMP-3 и внутриклеточной проконвертазы фурина в сочетании с выбросом эндогенного нейротрофина, были получены приоритетные данные о внутриклеточной локализации созревания BDNF. Для терминирования такого созревания и получения PAR1-опосредованной секреции проBDNF вместо BDNF и продомена необходимо пероральное введение селективного ингибитора фурина BOS-318 (10 мг/кг) за сутки до электрофизиологических экспериментов. Это свидетельствует о наличии постсинаптического пула эндогенных BDNF и его продомена, способных при выбросе из мышечных волокон ретроградно и разнонаправленно (с преобладанием действия BDNF) регулировать квантовую секрецию АХ в моторных синапсах млекопитающих.

Исследование проведено при поддержке:

1. "РНФ", грант 24-25-00073