

## Регуляторная роль продуктов созревания BDNF в моторных синапсах

Научный руководитель – Гайдуков Александр Евгеньевич

*Молчанова Анастасия Ильинична*

*Аспирант*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

*E-mail: stasya727@mail.ru*

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является важным модулятором синаптической передачи в центральных и периферических синапсах. BDNF синтезируется в виде предшественника – проBDNF, который подвергается протеолитическому расщеплению с образованием зрелого BDNF и продомена. Ранее нами было показано, что зрелый BDNF усиливает квантовую секрецию ацетилхолина в моторных синапсах [1], тогда как продомен имеет противоположное, тормозное действие. В свою очередь, пронейротрофин не оказывает влияния на синаптическую передачу [2].

Регистрацию синаптической активности проводили методом стандартной внутриклеточной регистрации биопотенциалов в зрелых нервно-мышечных синапсах (НМС) диафрагмы мыши. Анализировали спонтанные (МПКП) и вызванные (ПКП) потенциалы концевой пластинки в условиях ритмической стимуляции диафрагмального нерва (50 Гц, 1 с). Количество синапсов (n) в контрольных группах составляло не менее 15.

Установили, что тормозное действие продомена BDNF (1 нМ) на квантовую секрецию АХ реализуется посредством активации рецепторного комплекса p75/сортилин с последующим запуском сигнального каскада Rho-GDI – RhoA – ROCK – PTEN. Активация PTEN приводит к возрастанию концентрации PIP<sub>2</sub>, что обеспечивает активацию калиевых каналов GIRK совместно с активностью A1-рецепторов под действием эндогенного аденозина. Активация SK-каналов под действием продомена опосредована высвобождением кальция из рианодин-чувствительных депо. Совместная блокада GIRK и SK инвертирует действие продомена, вызывая увеличение квантового состава ПКП за счёт активации Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа и вовлечения ранее «молчавших» активных зон. Аналогичная инверсия эффекта наблюдалось и при фармакологической активации фосфолипазы C.

С помощью использования селективных блокаторов мы показали, что продомен BDNF выделяется в синаптическую щель совместно со зрелым нейротрофином при активации PAR1-рецепторов. Доминирование эффектов зрелого BDNF над продоменом в этих условиях обеспечивается PI3K-зависимым сигнальным путём. Локализацию и механизм процессинга проBDNF исследовали с использованием ингибиторов внеклеточных протеаз и фурина. Блокада MMP-3 не влияла на эффекты активации PAR1, что исключает её участие в созревании проBDNF в НМС. Острое ингибирование фурина (BOS-318, 2 ч) также не изменяло ответ на агонист PAR1 (TFLLR-NH<sub>2</sub>): наблюдалось характерное увеличение амплитуды МПКП. Напротив, системное введение BOS-318 (10 мг/кг перорально за сутки до эксперимента) полностью устраняло этот эффект, воспроизводя картину действия проBDNF. Таким образом, созревание BDNF в моторных синапсах происходит внутриклеточно и является фурин-зависимым.

### Источники и литература

- 1) Gaydukov A. [и др.]. Regulation of Acetylcholine Quantal Release by Coupled Thrombin/BDNF Signaling in Mouse Motor Synapses // Cells. 2019. № 7 (8). С. 762.

- 2) Bogacheva PO [и др.]. ProBDNF and Brain-Derived Neurotrophic Factor Prodomain Differently Modulate Acetylcholine Release in Regenerating and Mature Mouse Motor Synapses // Front. Cell. Neurosci. № 16. С. 1–17.