

Множественные пути усиления спонтанной секреции ацетилхолина при действии нейротрофина мозга (BDNF) в моторных синапсах мышцы.

Научный руководитель – Гайдуков Александр Евгеньевич

Молчанова Анастасия Ильинична

Студент (бакалавр)

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

E-mail: stasya727@mail.ru

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) - белок, регулирующий рост нейронов и синаптогенез. Показано, что в моторных синапсах BDNF может выделяться из мышечных волокон и действовать на пресинаптические TrkB-рецепторы. Недавно были описаны пресинаптические эффекты BDNF в виде увеличения частоты спонтанной секреции ацетилхолина (АХ) и параллельного возрастания амплитуды спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) на 30-35 % за счет увеличения размера квантов АХ. Целью данной работы было исследовать возможные сигнальные каскады, реализующие усиление спонтанной секреции АХ в моторных синапсах. МПКП регистрировали на нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышцы с помощью внутриклеточной микроэлектродной техники. Непрямое блокирование везикулярного транспорта АХ бафиломицином А1 предотвращало прирост амплитуд МПКП, но не их частоты под действием BDNF (1 нМ), что свидетельствует об увеличении размера квантов АХ под действием нейротрофина. На фоне ингибирования фосфолипазы С (PLC) с помощью U73122 BDNF утратил способность увеличивать частоту МПКП, но не их амплитуду. Таким образом, активация PLC обеспечивает возрастание именно частоты спонтанной секреции АХ при действии BDNF. Важно было выявить, за счет чего под действием BDNF возрастает амплитуда МПКП? BDNF терял способность увеличивать амплитуду МПКП как при блокаде протеинкиназы А (РКА) с помощью Н-89, так и при блокировании MEK1/2-сигнального пути с помощью U0126, сохраняя при этом способность увеличивать частоту МПКП. Активность сигнальных путей с участием РКА и митоген-активируемых протеинкиназ рассматривается в ЦНС как один из способов модуляции синаптической передачи под действием BDNF. Проверяли, может ли в моторных синапсах РКА, активируемая через пресинаптические аденозиновые А2А-рецепторы, участвовать в дополнительной активации MEK1/2-Erk-сигнального каскада и реализации потенцирующего эффекта BDNF в отношении амплитуды МПКП? Стимуляция в течение 90 минут А2А-рецепторов агонистом CGS21680 приводила к небольшому (на 15%) увеличению амплитуд МПКП ($p < 0.05$), на этом фоне BDNF не вызывал дополнительного прироста амплитуд МПКП ($p > 0.05$). А2А-антагонист ZM241385 (10 нМ) сам не оказал воздействия на амплитуду МПКП, но в его присутствии BDNF снизил способность увеличивать амплитуду МПКП ($p > 0.05$). Полученные данные позволяют предположить наличие в моторных синапсах сопряженности РКА-опосредуемого (и А2А-активируемого), и MEK1/2-опосредуемого (активируемого BDNF) сигнальных путей, обеспечивающих прирост размера квантов АХ. Проведенное исследование эффектов экзогенного BDNF впервые выявило наличие избирательно направленных сигнальных каскадов, запускаемых нейротрофином, приводящих к облегчению как частоты спонтанной секреции квантов АХ, так и размера квантов АХ, что существенно дополняет имеющиеся представления о регуляторных возможностях BDNF в моторных синапсах.