

Модулирующая роль 25-гидроксихолестерина в экзоцитозе синаптических везикул и механизмы действия.

Научный руководитель – Петров Алексей Михайлович

Закирьянова Гузалия Фаритовна

Аспирант

Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН, Казань,
Россия

E-mail: farraguz12@gmail.com

Пластичность синаптической передачи лежит в основе процессов адаптации организма к окружающим условиям, нарушения которого приводят к патологиям, в том числе связанным с нервно-мышечной системой. Различные молекулы могут модулировать синаптическую передачу и быть мишенями при фармакологических вмешательствах [2,3]. Одна из таких молекул - 25-гидроксихолестерин (25ГХ), усиленно вырабатываемый при воспалении [1]. При воспалении затрагивается диафрагмальная мышца, что может привести к дыхательной недостаточности и системной гипоксии [5]. К тому же, выявлена интенсивная продукция 25ГХ активированными макрофагами [5], которые присутствуют в скелетной мышце.

Исследования проводились на диафрагмальных мышцах мышей. Для оценки экзоцитоза использовался маркер FM1-43 (5 мкМ), который обратимо связывается с пресинаптической мембраной и в ходе эндоцитоза загружается в синаптические везикулы. Чтобы оценить динамику выгрузки красителя (экзоцитоз) препарат стимулировали частотой 20 Гц в течение 10 мин. Оказалось, что 25ГХ (1 мкМ) ускорял процесс выгрузки на 50% к 3 мин по сравнению с контролем. В целях выяснения механизма действия 25ГХ, применили: блокатор кальций-зависимой протеинкиназы С (50 мкМ), блокатор фосфолипазы С (D609, 100 мкМ), антиоксидант НАС (100 мкМ). Ингибирование протеинкиназы С снимало эффект 25ГХ и приближала кривую экзоцитоза к контрольной. В контроле D609 снижал экзоцитоз на 45%. Однако 25ГХ восстанавливал выгрузку на 25%. Касательно НАС, антиоксидант не имел эффекта в контроле, однако на его фоне подавлялся эффект 25ГХ на 10% к 3 мин стимуляции.

Таким образом, 25ГХ усиливает процесс выгрузки красителя FM1-43 из синаптических везикул. Данный эффект может быть связан с путями активации, в котором участвуют протеинкиназа С, фосфолипаза С и механизмы, зависимые от активных форм кислорода. РФФИ (грант № 17-04-00046).

Источники и литература

- 1) Chen L., Zhang L., Xian G., Lv Y., Lin Y., Wang Y. Hydroxycholesterol promotes migration and invasion of lung adenocarcinoma cells // *Biochem Biophys Res Commun.* 2017, №484(4). p. 857-863.
- 2) Kasimov M.R., Zakyrganova G.F., Giniatullin A.R., Zefirov A.L., Petrov A.M. Similar oxysterols may lead to opposite effects on synaptic transmission: Olesoxime versus 5 α -cholestan-3-one at the frog neuromuscular junction // *Biochim Biophys Acta.* 2016, №1861(7). p. 606-16.
- 3) Kasimov M.R., Fatkhrahmanova M.R., Mukhutdinova K.A., Petrov A.M. 24S-Hydroxycholesterol enhances synaptic vesicle cycling in the mouse neuromuscular junction: Implication of glutamate NMDA receptors and nitric oxide // *Neuropharmacology.* 2017, №117. p. 61-73.

- 4) www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1168/ (National Center for Biotechnology Information)
- 5) www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5064021/ (National Library of Medicine National Institutes of Health)