

## Фосфатаза PTEN необходима для торможения синаптической передачи при р75-опосредованном действии продомена BDNF в моторных синапсах мышцы

Научный руководитель – Гайдуков Александр Евгеньевич

Шепелёв Е.И.<sup>1</sup>, Абрарова Г.Ф.<sup>2</sup>, Молчанова А.И.<sup>3</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: schepelyove@yandex.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия, *E-mail: guzel.abrarova.SDO@yandex.ru*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: stasya727@mail.ru*

Известно, что в центральных и периферических синапсах нейротрофин мозга (BDNF) модулирует синаптическую передачу [2]. Синтез BDNF реализуется за счет протеолиза пронейротрофина (проBDNF) с образованием зрелого BDNF и продомена. Синаптическое действие продомена BDNF уже выявлено в ЦНС, а механизм его регуляторного влияния на нервно-мышечную передачу – интенсивно изучается [1].

В зрелых моторных синапсах диафрагмы мышцы осуществляли внутриклеточную регистрацию одноквантовых спонтанных (миниатюрных) и многоквантовых (вызванных раздражением диафрагмального нерва сверхпороговыми стимулами с частотой 50 Гц в течение 1 с) постсинаптических потенциалов концевой пластинки (МПКП и ПКП, соответственно).

Оказалось, что в моторных синапсах млекопитающих продомен BDNF способен играть роль функционального антагониста зрелого нейротрофина. Продомен BDNF (1 нМ) вызывал комплексное ингибирующее действие на квантовую секрецию ацетилхолина (АХ). В его присутствии происходило снижение амплитуды и частоты МПКП, а также амплитуды и квантового состава ПКП по всему ходу коротких ритмических залпов (50 Гц, 1 с) [1].

Используя непептидный модулятор рецепторов р75 LM11A-31, мы подтвердили ключевую роль именно р75 в запуске продоменом BDNF сигнального пути, угнетающего синаптическую передачу в моторных синапсах. Сам LM11A-31 (100 нМ) оказался неспособен как-либо изменять как спонтанную, так и вызванную секрецию квантов АХ, что может говорить об отсутствии эндогенной активации р75 в данных экспериментальных условиях. Однако, в присутствии LM11A-31 продомен BDNF (1 нМ) полностью утратил свою способность к негативной регуляции квантовой секреции АХ.

Ранее было показано, что реализация тормозного эффекта продомена BDNF происходит за счет стимуляции калиевых каналов GIRK, и это требует участия Rho-киназы (ROCK) [1]. Мы предположили, что непосредственной мишенью ROCK в моторных синапсах может быть липид- и протеинфосфатаза PTEN. Блокатор PTEN bpV(HOpic) (20 нМ) не оказывал собственного влияния на параметры спонтанной и вызванной синаптической передачи, но полностью устранял развитие тормозных эффектов продомена BDNF.

Полученные данные позволяют предполагать, что стимулирование GIRK при р75-опосредованном действии продомена BDNF сопряжено с активацией PTEN. Эта фосфатаза, вероятно, увеличивает содержание в мембране фосфотидилинозитол-бисфосфата (PIP<sub>2</sub>), необходимого для активации GIRK.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 24-25-00073.

### Источники и литература

- 1) Bogacheva P.O. ProBDNF and Brain-Derived Neurotrophic Factor Prodomain Differently Modulate Acetylcholine Release in Regenerating and Mature Mouse Motor Synapses // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022. (16).
- 2) Gaydukov A.E. Regulation of acetylcholine quantal release by coupled thrombin/BDNF signaling in mouse motor synapses // *Cells*. 2019. № 7 (8).