

Потенциация экзоцитоза синаптических везикул в двигательных нервных окончаниях диафрагмы мышцы нейропротектором олесоксимом

Научный руководитель – Петров Алексей Михайлович

Гильмутдинов Амир Ильфатович

Студент (магистр)

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Кафедра физиологии человека и животных, Казань, Россия

E-mail: amir1194amir@gmail.com

В результате отбора низкомолекулярных соединений на предмет их способности предотвращать гибель мотонейронов была идентифицирована холестерин-подобная молекула TRO19622 или олесоксим [1]. Впоследствии оказалось, что TRO19622 проявляет нейропротекторные свойства в моделях многих нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваний. О механизмах действия олесоксима известно мало. Предполагают его влияние на функционирование митохондрий, в частности, на митохондриальные белки - потенциалзависимые анионные каналы (VDAC) и транслокаторные белки (TSPO), а также на текучесть митохондриальной мембраны [3]. Причем VDAC экспрессируется не только в митохондриях, но и на пресинаптической мембране нейронов, где его функция не ясна.

Целью данной работы являлось исследование влияния TRO19622 (0.2 мкМ) на процессы экзо-эндоцитоза синаптических везикул в пресинаптическом нервном окончании аксона мотонейрона в препарате диафрагмы мышцы. Ранее нами была продемонстрирован его эффект на рециклирование синаптических везикул в нервно-мышечном синапсе лягушки [2].

Использовали оптический подход, основанный на применении эндоцитозного маркера FM1-43, для отслеживания процессов экзо- и эндоцитоза синаптических везикул.

В результате было обнаружено, что TRO19622 посредством экзоцитоза усиливает выброс флуоресцентного маркера FM1-43 из синаптических везикул при ритмической (20 Гц) стимуляции двигательного нерва электрическими импульсами сверхпороговой амплитуды. Подобным эффектом обладал антиоксидант N-ацетил-L-цистеин (200 мкМ), и на фоне действия антиоксиданта собственный эффект TRO19622 был существенно слабее. Дополнительно было показано, что аппликация TRO19622 существенно уменьшает флуоресценцию маркера MitoSoxRed в регионе двигательных нервных терминалей в условиях покоя и при высокочастотной активности.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что TRO19622 усиливает экзоцитоз синаптических везикул и этот эффект отчасти может быть связан со снижением образования активных форм кислорода в ходе интенсивной синаптической активности. Кроме этого, снижение флуоресценции маркера MitoSoxRed указывает на падение митохондриальной продукции активных форм кислорода.

Источники и литература

- 1) Bordet T, Buisson B, Michaud M, Drouot C, Galéa P, Delaage P, Akentieva NP, Evers AS, Covey DF, Ostuni MA, Lacapère JJ, Massaad C, Schumacher M, Steidl EM, Maux

- D, Delaage M, Henderson CE, Pruss RM. Identification and characterization of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622), a novel drug candidate for amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(2):709-20.
- 2) Kasimov MR, Zakyrjanova GF, Giniatullin AR, Zefirov AL, Petrov AM. 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):606-16.
 - 3) Martin LJ. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs.* 2010;13(8):568-80.