

Федорович С.В.^{1,2}, Гриневич С.В.¹, Воронина П.П.¹

Адаптация пресинаптических окончаний нейронов к изменениям метаболизма

¹ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Нейротрансмиссия является энергозатратным процессом. Изменения метаболизма сопровождают некоторые патологические состояния, например, такие осложнения сахарного диабета, как гипогликемия и кетоацидоз. В то же время, для лечения эпилепсии используется кетогенная диета, при которой организм пациента вводится в состояние кетоза. До сих пор остается не совсем понятным влияние изменений метаболизма на основные функции пресинаптических окончаний нейронов [1, 2].

Цель. Целью работы является изучение влияния гипогликемии, умеренных (модель кетогенной диеты) и высоких (модель кетоацидоза) концентраций кетоновых тел на экзоцитоз, эндоцитоз, потенциал плазматической и митохондриальной мембраны изолированных пресинаптических окончаний нейронов.

Материалы и методы исследований. Основным объектом исследований были синаптосомы, изолированные пресинаптические окончания нейронов головного мозга крыс. Моделью гипогликемии было удаление глюкозы из инкубационной среды. Моделью кетогенной диеты было добавление умеренной (8 мМ) концентрации кетонового тела β -гидроксibuтирата (БГБ), моделью кетоацидоза было добавление высокой (25 мМ) концентрации БГБ. Экзоцитоз и эндоцитоз изучали с помощью флуоресцентного зонда акридиновый оранжевый. Потенциал плазматической мембраны синаптосом измерялся с помощью флуоресцентного зонда DiSC3(5). Мембранный потенциал внутрисинаптосомальных митохондрий изучался с помощью флуоресцентных зондов JC-1 и родамин-123.

Результаты. Мы показали, что гипогликемия приводит к ингибированию экзоцитоза и снижению потенциалов различных мембран. По своей чувствительности к недостатку энергии они располагаются в такой последовательности: потенциал митохондрий > потенциал плазматической мембраны > потенциал синаптических везикул. При этом потенциал синаптических везикул не изменялся. Обнаруженные изменения, вероятно, носят адаптационный характер, так как снижают вероятность спонтанного освобождения нейромедиаторов и последующего повреждения окружающих нейронов по эксайтотоксичному механизму.

Умеренные концентрации кетоновых тел не влияют на потенциал плазматической мембраны, но ингибируют экзоцитоз и эндоцитоз. При этом эндоцитоз ингибировался в значительно большей степени. Вероятно, такие изменения не приведут к значимому снижению синаптической трансмиссии в нормальных условиях, но при избыточной стимуляции, например, в случае эпилептического припадка, могут вызвать синаптическую депрессию. Мы полагаем, что ингибирование эндоцитоза кетоновыми телами является биофизическим механизмом антиконвульсивного действия кетогенной диеты.

Высокие концентрации кетоновых тел вызывают деполяризацию плазматической мембраны. Так же как и в случае умеренных концентраций, наблюдается ингибирование эндоцитоза, однако, оно носит более выраженный характер, вплоть до полного блокирования. Мы полагаем [3, 4], что деполяризация плазматической мембраны, индуцированная высокими концентрациями БГБ, может вызвать спонтан-

ное освобождение возбуждающих нейромедиаторов и повреждение нейронов при кетоацидозе, опасном осложнении сахарного диабета.

Заключение. Таким образом, функционирование пресинаптических окончаний способно изменяться при воздействии различных метаболических стимулов. Некоторые изменения, как например, при гипогликемии, носят адаптивный характер, некоторые, например, при кетогенной диете, можно использовать для терапии различных заболеваний центральной нервной системы, некоторые, например, при кетоацидозе, вносят свой вклад в патогенез.

Литература

1. Fedorovich SV, Waseem TV (2018) Rev. Neurosci. Vol. 29, P. 343-351
2. Fedorovich SV, Voronina PP, Waseem TV (2018) Neural Reg. Res. Vol. 13, P. 2060-2063.
3. Hrynevich SV, Pekun TG, Waseem TV, Fedorovich SV (2015) Neurochem. Res. Vol. 40, P. 1188-1196.
4. Hrynevich SV, Waseem TV, Hebert A, Pellerin L, Fedorovich SV (2016) Neurochem. Int. Vol. 93, P. 73-81.