

РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЗАКИСЛЕНИЯ В ДЕЙСТВИИ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СИНАПСОСОМЫ МОЗГА КРЫС

С. В. Федорович, Е. А. Демидик, А. С. Люля

Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь

Микробиота кишечника может оказывать воздействие на нейроны. Более того, по современным представлениям, нарушение работы оси ‘микробиота-кишечник-мозг’ может лежать в основе патогенеза различных заболеваний центральной нервной системы. К метаболитам, которые синтезируются кишечным микробиомом и могут оказывать действие на клетки головного мозга, относятся прежде всего короткоцепочечные жирные кислоты пропионовая и масляная кислоты. Считается, что пропионовая кислота обладает нейротоксичными свойствами, а масляная кислота – нейропротекторными свойствами. Механизмы действия этих веществ на нейроны остаются неизвестными. Транспорт кислот в клетку может привести к снижению рН цитозоля, что в свою очередь может вызвать различные биологические эффекты, например, ингибирование экзоцитоза и нарушение регуляции освобождения нейромедиаторов. В данной работе мы сравнили действие пропионовой и масляной кислоты на рН цитозоля, экзоцитоз и образование свободных радикалов в синапсосомах мозга крыс. Использовались две концентрации короткоцепочечных жирных кислот – 5 мМ и 50 мкМ. 5 мМ пропионовой кислоты характерно для пропионовой ацидурии, наследственного заболевания, при котором происходит повреждение головного мозга. 50 мкМ близко к физиологической концентрации короткоцепочечных жирных кислот в крови.

Внутриклеточное рН определяли с помощью флуоресцентного зонда 2',7'-бис-(2-карбоксиэтил)-5-(6)-карбоксифлуоресцеин ацетоксиметильный эфир (BCECF-AM), экзоцитоз измеряли с помощью флуоресцентного зонда акридиновый оранжевый, образование активных форм кислорода изучали с помощью флуоресцентного зонда 2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин (H₂DCF-DA). Основным объектом были синапсосомы, изолированные пресинаптические окончания нейронов.

Инкубация синапсосом с 5 мМ пропионовой или масляной кислоты приводит к статистически достоверному снижению рН цитозоля на 0.8–1.0 единицы. В то же время, только 5 мМ пропионовой кислоты ингибировала экзоцитоз более чем в 5 раз. Такая же концентрация масляной кислоты и 50 мкМ обеих короткоцепочечных жирных кислот достоверно не влияли на динамику синаптических везикул. 5 мМ пропионовой кислоты также вызвало увеличение образования активных форм кислорода в синапсосомах. Такой же эффект вызвала и более низкая концентрация – 50 мкМ. Нам не удалось обнаружить прооксидантные свойства для масляной кислоты. В бесклеточной системе пропионовая кислота не индуцировала образование свободных радикалов. Эти результаты позволяют предположить, что данное соединение способно активировать неизвестную прооксидантную систему в пресинаптических окончаниях нейронов.

Таким образом, в отличие от пировиноградной и молочной кислоты обе изученные короткоцепочечные жирные кислоты способны значительно снижать внутриклеточное рН. В то же время, только пропионовая кислота обладала биологическим действием на изолированные пресинаптические окончания. Эти экспериментальные результаты позволяют сделать вывод, что синаптические эффекты короткоцепочечных жирных кислот не связаны со снижением рН цитозоля. Действие пропионовой кислоты может опосредоваться либо специфическими G-протеин связанными рецепторами либо прямым воздействием на экзоцитозный аппарат и внутрисинапсомальные митохондрии.