

Хаидбаев И.,

студент

6 курс, Медицинский институт

Марийский государственный университет

Россия, г. Йошкар-Ола

Максумов М.Ф.,

студент

6 курс, Медицинский институт

Марийский государственный университет

Россия, г. Йошкар-Ола

Куликова О.В.,

студент

6 курс, Медицинский институт

Марийский государственный университет

Россия, г. Йошкар-Ола

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ: РОЛЬ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.

Аннотация. Цель статьи заключается в изучении влияния нейротрофических факторов на развитие нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: структура нейротрофических факторов, механизм действия, характеристика.

Haidbayev I.
Student
6th year, Institute of Medicine
Mari State University
Russia, Yoshkar-Ola
Maksumov M.F.

Student
6th year, Institute of Medicine
Mari State University
Russia, Yoshkar-Ola
Kulikova O.V

Student
6th year, Institute of Medicine
Mari State University
Russia, Yoshkar-Ola

NEUROTROPHIC FACTORS: ROLE IN NEURODEGENERATIVE DISEASES.

***Annotation.** The purpose of the article is to study the affects of neurotrophic factors on the development of neurodegenerative diseases.*

***Key words:** structure of neurotrophic factors, mechanism of action, characteristics.*

Нейротрофические факторы – семейство регуляторных белков, синтезируемых нейронами и клетками глиии. Обеспечивают рост, развитие и жизнеспособность нервной ткани, а также им принадлежит особая роль в поддержании свойств нейропластичности. В состав семейства нейтрофинов входят: фактор роста нервов (NGF), мозговой фактор роста (brain derived

neurotrophic factor – BDNF), нейротрофин-3 (NT-3),нейротрофин-6 (NT-6) и нейротрофин-4/5 (NT4/5), а также подсемейство глиального фактора (glial cell derived neurotrophic factor – GDNF) и подсемейство цилиарного фактора (ciliary neurotrophic factor – CNTF). [2]

BDNF – белковый димер с молекулярной массой 27,2 кДа. BDNF взаимодействует с двумя типами рецепторов: низкоафинным рецептором к NGF (low-affinity nerve growth factor receptor, LNGFR), или p75, и высокоафинным тирозинкиназным рецептором B-TrkB. Взаимодействие с p75 характерно для всех представителей семейства нейтрофинов. При связывании нейтрофина с низкоафинным рецептором p75 запускаются механизмы, активирующие транскрипционный ядерный фактор каппа-B (nuclear factor-κB, NF-κB), стресс_активируемые протеинкиназы (Jun-киназы) и реакцию сфингомиелинового гидролиза. NF-κB участвует в регуляции экспрессии генов клеточного цикла, иммунного ответа, программируемой клеточной гибели (апоптоза), а реакции сфингомиелинового гидролиза и Jun_киназы активируют транскрипцию генов раннего ответа c-fos и c-jun, инициирующие апоптоз. [5]

Высокоафинный тирозинкиназный рецептор TrkB может экспрессироваться в нескольких вариантах. Первый –TrkB-FL (TrkB full-length) представлен наиболее полной последовательностью, содержащей в своей структуре внутриклеточный тирозинкиназный домен. Вторым вариантом экспрессии характеризуется двумя укороченными формами рецептора TrkB, не обладающими тирозинкиназной активностью –TrkB-T1 (TrkB truncated-1) и TrkB-T2 (TrkB truncated-2). Многие исследователи утверждают, что основные функции, выполняемые BDNF, осуществляются при связывании белка с рецептором TrkB-FL. В результате взаимодействия BDNF с TrkB-FL происходит активация трех внутриклеточных сигнальных каскадов через: PLC-сигнальный механизм, малый ГТФ-связывающий белок Ras/митоген-

активированную протеинкиназу (Ras/MAPK), фосфоинозитол-3-киназу/Akt киназу (или proteinkinase B, PKB) (PI3/Akt). [5]

В результате активации Ras/MAPK-сигнального пути происходит фосфорилирование цАМФ-зависимого транскрипционного фактора. Показано, что Ras/MAPK сигнальный механизм участвует в поддержании выживания нейронов и росте аксонов, а при совместном действии с PI-3-сигнальным механизмом изменяет актиновую и микротубулиновую динамику, снижает активность ветвления дендритов. BDNF оказывает регуляторное действие на дофаминергическую, холинергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы, однако самое значительное влияние данный НТФ оказывает на глутаматергические нейроны, имеющих важное значение в генезе нейродегенеративных заболеваний. С помощью BDNF регулируется баланс возбуждающих (глутамат) и тормозных (ГАМК) медиаторных реакций в мозге. Блокада глутаматергического звена и/или стимуляция ГАМК ведет к быстрому снижению уровня мРНК нейротрофина. Таким образом, BDNF модулирует постсинаптическое торможение ГАМК-ергической нейротрансмиссии. Нарушение этого соотношения, эксцессивный релизинг глутамата и развитие эксайтотоксичности является одним из начальных звеньев любого повреждения мозга. [5]

NT-3 и NT-4. Эти нейротрофические факторы поддерживают различные популяции нейронов в центральной и периферической нервной системе. NT – это секретируемые белки, выявляемые в кровотоке, которые способны подавать отдельным клеткам сигналы на выживание, дифференцировку или рост. Нейротропины действуют, предотвращая инициацию апоптоза в нейроне. Они также индуцируют дифференцировку клеток-предшественников, что способствует образованию нейронов. [1]

GDNF - белковая молекула, которая содержит цистеиновый «узел» и характеризуется двумя длинными сигнальными последовательностями,

образованными парами антипараллельных β -нитей. Процесс созревания включает гликозилирование белка и образование гомодимера за счет ковалентных дисульфидных связей. GDNF синтезируется в виде белка-предшественника — pro-GDNF. Определены две формы незрелого пептида: (a)pro-GDNF и (b)pro-GDNF, однако их роль в настоящее время не определена. В человеческом мозге обнаружены дополнительные изоформы белка, одна из которых характерна для пациентов с болезнью Альцгеймера GDNF был впервые выделен из глиальных клеток среднего мозга крысы в 1993 году и охарактеризован как фактор выживания эмбриональных дофаминергических нейронов в культуре. Семейство GDNF состоит из четырех членов: глиальный нейротрофический фактор, нейротурин, артемин и перзефин. Все они играют важную роль в поддержании жизнеспособности, пролиферации, дифференцировки и миграции популяций нейронов. [4]

Нейротурин (neurturin, NRTN) примерно на 42% гомологичен последовательности зрелого GDNF. Доказано влияние NRTN на выживаемость дофаминергических нейронов как *in vitro*, так и *in vivo*. Несмотря на гомологию и способность связываться с рецепторами той же группы, биологические эффекты NRTN отличаются от GDNF-опосредованных эффектов. [4]

Перзефин (persephin, PSPN) примерно на 40% идентичен GDNF и NRTN. Как и все другие члены семейства GDNF, он поддерживает жизнедеятельность многих, в том числе дофаминергических, нейронов мозга, мотонейронов и базальных холинергических нейронов переднего мозга. [3]

Артемин (artemin, ARTN) — самый отдаленный член семейства GDNF, он на 36% гомологичен GDNF. Показано, что артемин способствует поддержанию выживания сенсорных и симпатических нейронов в культуре. Он способен предотвратить нейропатические боли, морфологические и нейрохимические изменения в мозге животных. Однако экспрессия данного члена семейства ограничена периодом эмбрионального развития. [4]

Наиболее хорошо изученный сигнальный путь лигандов семейства GDNF (GFL) осуществляется посредством рецепторного комплекса, который включает молекулу GFR α и RET рецептор тирозин киназы. RET активизируется только после того, как GFL присоединяется к рецептору семейства GDNF α (GFR α), который заякоривается в цитоплазматической мембране через гликозилфосфатидилинозитол (GPI). Благодаря GPI-якорю GFR α рецепторы локализируются в липидных рафтах на цитоплазматической мембране клетки. В результате расщепления посредством неизвестной фосфолипазы или протеазы возможно образование растворимой формы GFR α . Свободный GFR α 1 потенцирует сигналинг, способствует выживанию и дифференцировке нейронов посредством нового механизма вовлечения c-Ret в липидные рафты (участки плазматической мембраны, обогащенные гликофинголипидами и холестерином).[3]

Человеческий CNTF представляет собой одноцепочный полипептид из 200 аминокислотных остатков с молекулярным весом 22,7 кДа. Функционально CNTF показал активность как фактор выживания и дифференцировки клеток нервной системы. Последующие исследования *in vitro* показали стимулирующую активность по отношению к нейронам сенсорных (заднекорешковых) ганглиев, мотонейронам и симпатическим нейронам. Высокие концентрации CNTF могут индуцировать апоптоз. Ряд авторов предполагают, что CNTF также играет роль в дифференцировке глиальных клеток. [1]

Таким образом, нейротрофические факторы обеспечивают рост, развитие и дифференцировку нейронов. Они играют важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Исследуя уровень нейтрофинов, можно определить степень прогрессирования заболевания, а также оценить адекватность терапии. В будущем, вероятно, нейротрофические факторы смогут применяться для лечения нейродегенеративных заболеваний. [2]

Список литературы:

1. Ключников С.А. Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды. С.А. Ключников, И.А. Вереютина, С.Н. Иллариошкин 2017 г. с.41 [сайт].- URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29064406> (дата обращения: 27.01.2022).
2. Соколова М.Г. Нейротрофические факторы. Перспективы применения в клинической неврологии. Соколова М.Г., Т.М. Алексеева, С.В. Лобзин, В.С. Демешонок, О.А. Никишина, Н.В. Ульянова 2014 г. с.75 [сайт].- URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22252199> (дата обращения: 27.01.2022).
3. Павлова Г.В. Глиальный нейротрофический фактор GDNF – строение, функции и использование в терапии. Г.В. Павлова. 2018 г. С.9,33 [сайт].- URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42907878> (дата обращения: 27.01.2022).
4. Фоминова У.Н. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами. У.Н. Фоминова, О.И. Гурина, И.И. Шепелева, Т.Н. Попова, З.И. Кекелидзе, В.П. Чехонин, 2018 г. с. 65 [сайт].- URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35421559> (дата обращения: 27.01.2022).
5. Сахарнова Т.А. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в функционировании центральной нервной системы. Т.А. Сахарнова, М.В. Ведунова, И.В. Мухина 2012 г. [сайт].- URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17994271> (дата обращения: 27.01.2022).