

Figueiras, D. Santos, F. Veiga // AAPS PharmSciTech. – 2009. – Vol. 9, №4. – P. 1102–1109.

3. Wang, W. Prediction of Free Drug Absorption in Cyclodextrin Formulation by a Modified Physiologically Based Pharmacokinetic Model and Phase Solubility 3-D Surface Graph / W. Wang, D. Ouyang // Pharm. Res. – 2021. – Vol. 38. – P. 1157–1168.

РОЛЬ ТАУ-БЕЛКОВ В ГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Царик Е.А., Леднёва И.О.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Изучение тау-белка и его влияния на болезнь Альцгеймера (БА) имеет большое значение в современной медицине. БА становится все более распространенной в связи с увеличением средней продолжительности жизни [1].

Цель. Изучение тау-белков и их роли в развитии болезни Альцгеймера.

Методы исследования. Выполнен обзор научной литературы и интернет-ресурсов.

Результаты и обсуждения: Болезнь Альцгеймера (БА) – одно из самых распространенных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний коры головного мозга и гиппокампа, приводящее к когнитивным нарушениям, которое было открыто в 1906 году Алоис Альцгеймером. Ключевую роль в патогенезе БА занимают растворимые олигомерные формы бета-амилоида, образующие сенильные бляшки. Одновременно в нейронах обнаруживаются нейрофибриллярные клубки, состоящие из уплотненных филаментов тау-белка [2].

Тау-белок был открыт в 1975 году как белок, ассоциированный с микротрубочками, который стимулирует полимеризацию тубулина. Он относится к группе белков цитоскелета и играет важную роль в центральной нервной системе (ЦНС), регулируя развитие нейронов, способствует сборке и стабильности микротрубочек, необходимых для транспортировки везикул. Тау играет решающую роль в аксональном транспорте, синаптической передаче, а также в поддержании стабильности генома и регуляции экспрессии генов. Помимо выше перечисленных функций, тау-белок участвует в замедлении движения ассоциированных с микротрубочками кинезиновых моторных белков вдоль микротрубочек.

В случае полноразмерной изоформы тау-белка стабилизация микротрубочек происходит через четыре тубулин-связывающих домена. Эта связь приводит к скоординированному действию киназ и фосфатаз. На способность регуляции связей с микротрубочками влияет фосфорилирование тау-белка. В здоровом мозге преимущественно присутствует тау-мономер, тогда как при БА содержится значительная доля тау-олигомеров, включая димеры, тримеры и высокомолекулярные полимеры. Впоследствии при различных

нейродегенеративных заболеваниях патологическая форма тау фосфорилируется и является основным компонентом парных спиральных филаментов, которые объединяются в нейрофибриллярные клубки [2].

Большое количества тау-белков содержится в нейронах, а именно в аксонах, обеспечивающих сборку и стабильность микротрубочек. Тау-белок может существовать в разных изоформах, которые характеризуют наличие или отсутствие определенных участков. Всего существует шесть изоформ тау-белка, которые образуются за счет альтернативного сплайсинга экзонов 2, 3 и 10.

Их длина варьируется от 352 до 441 аминокислоты. Например, экзоны 2 и 3 могут кодировать вставки в N-концевых вставок белка, в результате чего возникают изоформы с двумя (2N), одной (1N) или без таких вставок (0N). Также экзон 10 влияет на способность тау соединиться с микротрубочками: если он включен, получается форма, из четырех (4R) или трёх (3R) повторяющихся участков. Изоформы различаются по количеству N-концевых вставок (N) и повторов (R) в повторяющихся областях связей с микротрубочками. Каждая изоформа содержит: проекционный домен, выступающий из микротрубочек, содержащий специальные кислые участки (N-вставки); области, богатые пролином, которые соответствуют структуре белка, домен соединения микротрубочек состоит из трех (3R) или четырех (4R) повторов, которые помогают прикрепиться к микротрубочкам. При этом некоторые участки тау-белка заряжены положительно (домен соединения микротрубочек и пролиновые области), а другие – отрицательно (N-конец и часть C-конца). Это влияет на его взаимодействие с другими молекулами в клетке.

Гексапептидные мотивы (шестичленные аминокислотные последовательности) играют ключевую роль в структурных свойствах тау-белка. Они расположены в доменных соединениях микротрубочек, влияя на способность к агрегации. Гексапептидные мотивы оказывают влияние на изоформы тау-белка следующим образом.

1. Наличие гексапептидных мотивов определяет количество повторов (3R и 4R).

- 1.1 Изоформа 4R (с экзонам 10) содержит дополнительный гексапептидный мотив, который создает связь тау с микротрубочками и стабилизирует их.

- 1.2 Изоформа 3R (без экзона 10) не имеет этого дополнительного мотива, что делает ее менее стабильной при разрыве связей с микротрубочками.

2. Гексапептидные мотивы участвуют в формировании β -структур, что способствует агрегации тау-белка

- 2.1.Изоформа 4R, содержащая дополнительный мотив, агрегирует медленнее, так как лучше взаимодействует с микротрубочками.

- 2.2 Изоформа 3R менее стабильна, что делает ее более склонной к патогенной агрегации при болезни Альцгеймера.

3. Фосфорилирование гексапептидных мотивов приводит к их способности связываться с микротрубочками, что может способствовать их высвобождению и агрегации тау-белка.

Многие факторы оказывают влияние на свойства тау-белка, включая посттрансляционные модификации. Посттрансляционные модификации, такие

как фосфорилирование, ацетилирование и метилирование, играют ключевую роль в регуляции агрегации тау-белков и их токсичности [3,4]. Основным механизмом этих модификаций заключается в изменении локального распределения заряда тау-белков. Например, присоединение фосфатной группы к молекуле тау-белка увеличивает его суммарный отрицательный заряд на -1. Соответственно, высокая концентрация фосфатных групп приводит к снижению положительного заряда тау-белка, повышая его гидрофильность. Это, в свою очередь, уменьшает его способность взаимодействовать с микротрубочками, что способствует его агрегации.

Ацетилирование, происходящее в боковой цепи -NH, может вызывать три основных эффекта:

1. Нейтрализацию положительного заряда с одновременным увеличением отрицательного заряда белка.

2. Блокирование долговременных потенциалов в синапсах гиппокампа, что влечет за собой ухудшение памяти.

3. Снижение активности глутаматных рецепторов, которые участвуют в формировании новых нейронных связей и перестройке существующих.

Метилирование тау-белка выявлено как в здоровом мозге, так и при болезни Альцгеймера. Оно осуществляется путем присоединения метильных групп к остаткам лизина по всей структуре белка. Несмотря на высокий уровень метилирования, тау-белок остается неупорядоченным. Однако этот процесс подавляет его агрегацию, снижая скорость образования агрегатов. Помимо этого, метилирование способствует нейтрализации заряда белка и вызывает конформационные изменения, которые уменьшают вероятность формирования тау-филаментов.

Патологический тау-белок может вызывать конформационные изменения внутри неупорядоченных тау-мономеров [4]. Затем агрегаты тау-белков могут секретироваться из клеток-доноров во внеклеточное пространство. Впоследствии они усваиваются клетками-реципиентами, где способствуют преобразованию нормального мономерного тау в виды, склонные к агрегации.

Вывод. Таким образом, изучение тау-белка имеет важное значение в медицине, так как он играет ключевую роль в поддержании структуры нейронов. При развитии патологических процессов накапливаются олигомерные формы тау-белка, в виде фосфорилированных нейрофибриллярных клубочков, которые влияют на развитие БА. Посттрансляционные модификации играют ключевую роль в регуляции агрегации тау-белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Татарникова, О.Г. Бета-амилоид и тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства / О.Г. Татарникова, М.А. Орлов, Н.В. Бобкова // Успехи биологической химии. – 2015. – Т. 55. – №. 1. – С. 351-390.

2. Nizynski, B. Amyloidogenesis of Tau protein / B. Nizynski, W. Dzwolak, K. Nieznanski // Protein Science. – 2017. – №26. – P. 2126-2150.

3. Felix, H. Tau Aggregation // H. Felix [et al.] // NEUROSCIENCE. – 2023. – V. 518– P. 64-69.

4. Jiaxin Hu. Aggregation, Transmission, and Toxicity of the Microtubule-Associated Protein Tau: A Complex Comprehension // Jiaxin [et al.]. – 2023. – № 24. – P.1523 . Hu

ЭФФЕКТЫ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ

Шапутько М.Н., Зинчук В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

Плазма обогащённой тромбоцитами – это аутологичный продукт цельной крови, который после центрифугирования содержит высокую концентрацию тромбоцитов, взвешенных в небольшом количестве плазмы. Тромбоциты обладают широким спектром действия благодаря своей способности высвобождать цитокины и факторы роста, в том числе фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста эндотелия сосудов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов и эпидермальный фактор роста, которые способствуют миграции, пролиферации и дифференцировке клеток, а также ангиогенезу и синтезу коллагеновых волокон [7].

Тромбоцитарная плазма была впервые представлена гематологами в 1970-х годах как продукт с более высоким содержанием тромбоцитов, чем в периферической крови. Изначально использовалась при переливании крови пациентам с тромбоцитопенией, однако быстро получила признание как многообещающий терапевтический инструмент, применяемый в различных областях медицины [8].

Богатая тромбоцитами плазма играет важнейшую роль в процессе регенерации благодаря высокому содержанию биоактивных, антиоксидантных и противовоспалительных факторов [4].

В зависимости от области применения тромбоцитарной плазмы используются разные концентрации и дозировки. На сегодняшний день существует множество классификаций PRP. Одной из распространённых считается классификация предложенная Dohan Ehrenfest et al. в 2009 году, которая основывается на двух параметрах: наличие клеточного содержимого (например, лейкоциты) и фибрина [2]. Согласно данной классификации выделяют 4 основные группы: плазма богатая тромбоцитами, с низким содержанием лейкоцитов, используемая для местного применения; плазма богатая тромбоцитами и лейкоцитами; богатый тромбоцитами фибрин, который представляет собой производное плазмы богатой тромбоцитами, в котором тромбоциты находятся в фибриновой матрице; богатый тромбоцитами и лейкоцитами фибрин.

Окислительный стресс возникает в результате перепроизводства активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота, которые в последующем приводят к смещению баланса между АФК и системой