

Роль трансформирующего фактора роста $\beta 1$ при экспериментальной нейродегенерации

Научный руководитель – Першина Екатерина Викторовна

Остапова Дарья Дмитриевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: d.ostap666@gmail.com

Введение

Нейродегенерация - процесс гибели нервных клеток с последующими необратимыми структурно-функциональными нарушениями, который наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях [1]. Эффективного средства, способного остановить уже развившуюся нейродегенерацию, на сегодняшний день не существует.

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) - многофункциональный белок, который имеет важное значение для развития и функционирования мозга, т.к. влияет на нейровоспаление, синаптическую пластичность, нейрогенез [2]. TGF- β сначала связывается с рецептором TGF- β RII, фосфорилирующим TGF- β RI. TGF- β RI фосфорилирует Smad2/3, связывающийся со Smad4, после чего каскад белков Smad распространяется по клетке и инициирует транскрипцию гена TGF- β . В последнее время модуляция этого цитокина и его сигнального пути привлекает внимание исследователей как средство нейропротекции [3].

Цель исследования

Исследовать экспрессию генов TGF- $\beta 1$ и его рецепторов (TGF- β RI, TGF- β RII) в условиях развития нейродегенерации в гиппокампе мозга крыс, что позволит выявить участников механизмов гибели нейронов, определить мишени и направленность дальнейшего фармакологического воздействия.

Материалы и методы

Все эксперименты проводились на половозрелых самцах крыс линии Wistar (n=14) с соблюдением норм биоэтики и правил, разработанных комиссией по биоэтике и этике научных исследований ИТЭБ РАН. Подопытным крысам для запуска нейродегенерации в/б вводили нейротоксикант хлорид триметилолова (ТМТ) в дозе 7,5 мг/кг, а контрольным - 0,9% NaCl. Через 2 и 4 недели после инъекции ТМТ проводили морфологическую оценку повреждений мозга с помощью окрашивания парафиновых срезов по Нисслю, а также оценивали уровень экспрессии генов TGF- $\beta 1$, его рецепторов и СОХ-2 методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты

ТМТ вызывал агрессию и снижение массы тела, которые мы наблюдали у подопытных крыс. Результаты морфологических исследований выявили гибель пирамидных нейронов гиппокампа в поле СА4 через 2 недели, а через 4 - в СА4 и СА3. Анализ экспрессии генов выявил повышение мРНК TGF- β RI через 2 недели после ТМТ, а через 4 недели наблюдали снижение экспрессии генов TGF- $\beta 1$ и СОХ-2. Из двух подтипов рецепторов TGF- $\beta 1$ уровень мРНК изменялся только у TGF- β RI. Можно предположить, что данный рецептор является потенциальной мишенью для нейропротекции. Снижение TGF- $\beta 1$ и прогрессирующая нейрональная гибель свидетельствуют о недостатке TGF- $\beta 1$ в гиппокампе мозга крыс через 4 недели, следовательно, экзогенное повышение его уровня может служить альтернативным подходом к нейропротекции.

Источники и литература

- 1) Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech.* 2017;10(5):499-502.
- 2) Hammond TR, Marsh SE, Stevens B. Immune Signaling in Neurodegeneration. *Immunity.* 2019;50(4):955-974.
- 3) Kandasamy M, Anusuyadevi M, Aigner KM, et al. TGF- β Signaling: A Therapeutic Target to Reinststate Regenerative Plasticity in Vascular Dementia? *Aging Dis.* 2020;11(4):828-850.