

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-266

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ЛИПИДНОЙ ПРИРОДЫ В РЕГУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОВРЕЖДЕННЫХ СОМАТИЧЕСКИХ НЕРВАХ ***THE ROLE OF LIPID METABOLITES IN THE REGULATION OF REGENERATIVE PROCESSES IN DAMAGED SOMATIC NERVES**

М. В. Парчайкина, И. Д. Молчанов, Е. В. Чудайкина, Т. П. Кузьменко,
Э. С. Ревина, А. В. Заварыкина, М. А. Симакова, В. В. Ревин

Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск

M. V. Parchaykina, I. D. Molchanov, E. V. Chudaikina, T. P. Kuzmenko,
E. S. Revina, A. V. Zavarykina, M. A. Simakova, V. V. Revin

Ogarev Mordovia State University, Saransk

✉ zyuzina-tatjana@mail.ru

Аннотация

При действии различных физиологически активных веществ метаболиты липидной природы в поврежденном нерве запускают ключевые сигнальные каскады, отвечающие за регенерацию поврежденных соматических нервов. Активация этих сигнальных путей приводит к регуляции многих биологических процессов, таких как миграция клеток, пролиферация, дифференцировка и апоптоз.

Abstract

Under the action of various physiologically active substances, lipid metabolites in the damaged nerve trigger key signaling cascades that are responsible for the regeneration of damaged somatic nerves. Activation of this pathway leads to the regulation of many biological processes such as cell migration, proliferation, differentiation and apoptosis.

Низкая скорость роста аксонов после травмы и непродолжительная продукция нейротрофических факторов является главной проблемой полного функционального восстановления нерва после повреждения [4].

Метаболиты липидной природы играют важную роль в регуляции сигнальных каскадов для выживания и роста нервных клеток, в связи с чем изучение их роли в регуляции регенерационных процессов представляется весьма перспективным.

Известно, что Ras — это белки, связанные с плазматическими мембранами клеток, работающие по механизму ГТФазного цикла. Активация Ras может осуществляться в сигнальных путях, опосредованных липидными соединениями. Ras выполняет функцию вторичного мессенджера в путях, где компоненты передачи сигнала являются белками.

Активированный ERK1/2 фосфорилирует широкий спектр субстратов и может регулировать транскрипционную активность клеток посредством фосфорилирования ряда мишеней транскрипционных факторов, вызывая регенеративный ответ в периферической нервной системе [1].

Сигнальный каскад JNK/c-Jun играет важную роль в различных нейробиологических процессах, таких как выживаемость нейронов, аксональная пластичность и ремиелинизация.

JNK, или c-Jun N-terminal kinase, активируется в ответ на различные стрессы и факторы роста. Его активация может происходить через множество путей, включая каскад, в котором участвуют белки RAS. RAS может обуславливать активацию MEEKK (Mitogen-activated protein kinase/ERK kinase kinase), которая инициирует дальнейшую активацию JNK.

Сигнальный путь RhoA/ROCK играет важную роль в регуляции цитоскелетных изменений и регенерации нервных клеток после травмы. В нормальных условиях активация RhoA и его эффектора ROCK (Rho-associated kinase) приводит к ингибированию роста аксонов, а также к увеличению стабильности микрофиламентов и активации клеточных механизмов, препятствующих регенерации. Ингибирование этого сигнального пути, например,

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FZRS-2024-0005) в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва» (создание новых молодежных лабораторий).

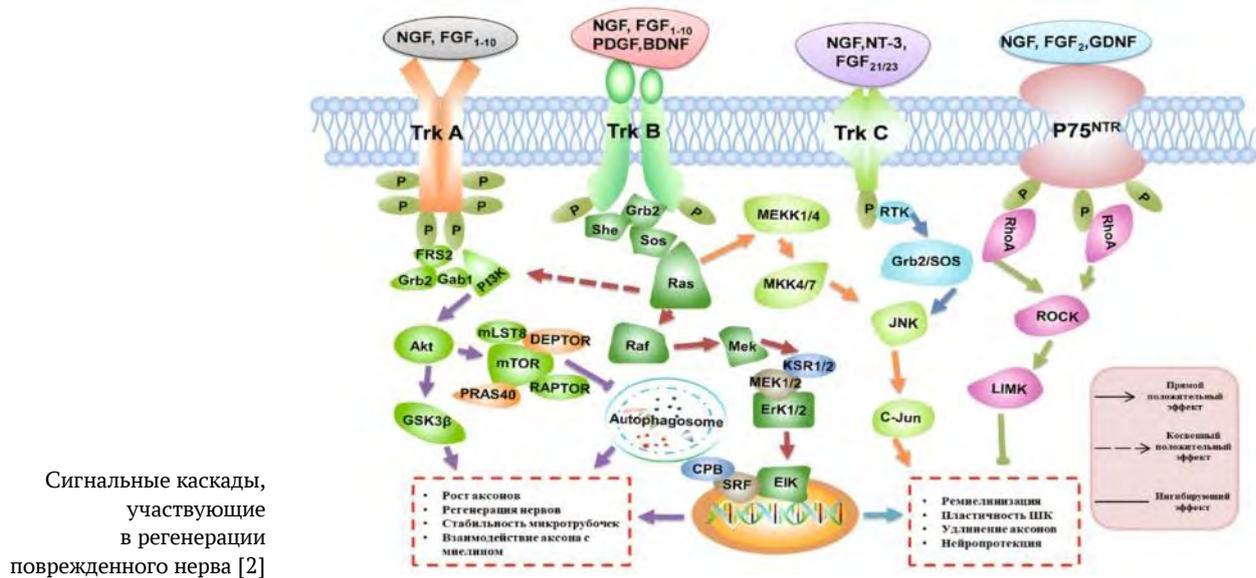
с помощью Y-27362 значительно улучшает отрастание аксонов и восстановление функций после повреждения периферических нервов.

Активация сигнального пути нейрегулина 1 (Nrg1-ErbB) положительно регулирует дифференцировку Шванновских клеток и толщину миелиновой оболочки. Кроме того, после взаимодействия p75 NTR рецептора фактора роста нервов с NGF может напрямую активироваться передача сигналов Nrg1-ErbB, что способствует росту аксонов и ремиелинизации [2].

Сигнальный путь JAK/STAT3 играет важную роль в процессах, связанных с регенерацией нервной системы. Активирование этого пути может способствовать регуляции таких процессов, как клеточная пролиферация, миграция клеток и миелинизация, что имеет решающее значение для восстановления нервной ткани после повреждения. Агонисты JAK, такие как 4-метилгистамин дигидрохлорида (4-MeH), могут усиливать активность сигнального пути JAK/STAT3 и способствовать росту и ремоделированию аксонов.

Фосфоинозитид-3-киназный сигнальный путь (PI3K/Akt) играет важную роль в регуляции экспрессии различных факторов транскрипции через активацию Akt (протеинкиназы B (PKB)). Akt напрямую регулирует выживаемость клеток, подавляя проапоптотические сигналы, такие как факторы транскрипции Bad и FOXO [5].

Сигнальные каскады фосфоинозитид-3-киназы PI3K/Akt/mTOR и PI3K/Akt/GSK3 β тесно связаны с формированием конуса роста, нейропластичностью и ростом аксонов в развивающейся и регенерирующей нервной системе (см. рисунок).



В ходе проведенных нами исследований было показано, что использование физиологически активных соединений, а именно физетина и инсулиноподобного фактора роста 1, оказывает влияние на изменение содержания фракций фосфоинозитидов, диацилглицерина и свободных жирных кислот, а также сопровождается восстановлением способности проводить потенциал действия поврежденными нервными проводниками, что указывает на активизацию процессов регенерации в соматических нервах после травмы.

Таким образом, при действии различных физиологически активных веществ метаболиты липидной природы запускают ключевые сигнальные каскады, которые отвечают за регенерацию поврежденных соматических нервов. Тем не менее эти механизмы остаются неизвестными и дальнейшее их изучение представляет теоретическую и практическую значимость.

Литература

1. Napoli I. L., Noon A., Ribeiro S. et al. A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo // *Neuron*. 2012. Vol. 73. P. 729–742.
2. Li R., Li D., Zhang H. et al. Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration // *Acta Pharmacol Sin*. 2020. Vol. 41. P. 1289–1300.
3. Jessen K. R., Mirsky R., Lloyd A. C. Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. Vol. 7, Iss. 7.
4. Karagyaur M. N., Makarevich P. I., Shevchenko E. K. et al. Modern approaches to peripheral nerve regeneration after injury: the prospects of gene and cell therapy // *Genes and Cells*. 2017. Vol. 12. P. 6–14.
5. Nitulescu G. M., Venter M. V., Nitulescu G. et al. The Akt pathway in oncology therapy and beyond // *Int. J. Oncol*. 2018. Vol. 53, Iss. 6. P. 2319–2331.