

Новый малый пептид shGDNF-1 - продукт сплайс-варианта гена GDNF, его нейроиндукторные и нейропротективные свойства.

Научный руководитель – Павлова Галина Валериевна

Паршина Виктория Валерьевна

Аспирант

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

E-mail: parshina-v-v@yandex.ru

Глиальный нейротрофический фактор (glial cell line-derived neurotrophic factor - GDNF) - это белок, принадлежащий к большой группе белков, называемых нейротрофическими факторами, обеспечивающих развитие нервной системы в ходе эмбриогенеза, поддержку процесса дифференцировки и способствующих выживаемости различных групп нейронов на протяжении жизни. В норме GDNF синтезируется популяциями нейронов (дофаминовыми нейронами черной субстанции и стриатума, двигательными, чувствительными нейронами и др.) и секретируется паракринно в ряде отделов мозга: коре, гиппокампе, стриатуме, черной субстанции, таламусе, мозжечке, спинном мозге. В случаях повреждения мозга повышение экспрессионной активности GDNF наблюдается и у глиальных клеток - астроцитов, микроглии, а так же у макрофагов [1]. Полноразмерный GDNF имеет в своем составе вариабельные пре- про- участки и константный mGDNF. Однако большое количество разнообразных свойств GDNF, описанных в литературе наводят на мысль, что существует намного больше белковых продуктов, чем два описанных ранее. В ходе исследования стабильности белковой формы mGDNF было обнаружено, что mGDNF без процессинга в таком виде не существует, однако, промотор перед укороченной формой mGDNF обнаруживается. Мы проанализировали повторяемость РНК коротких продуктов, продуцируемых с конструкции с *mGDNF*, и обнаружили ряд повторяемых РНК продуктов. В ходе дальнейших исследований мы отобрали из этих РНК - продуктов последовательность, которая дает начало белку, названному нами shGDNF-1. Показано, что shGDNF-1, полученный в результате продуцирования в трансгенных клетках НЕК293 и shGDNF-1, полученный в результате синтеза, обладают схожими нейроиндукторными свойствами

Нами было показано, что новая изоформа shGDNF-1 оказывает статистически достоверное нейроиндукторное воздействие на культуру диссоциированных нейросфер эмбриона мыши C57BL/7 и клетки линии PC12. Концентрации shGDNF-1, при которых наблюдается наиболее выраженный рост β 3-тубулин-позитивных отростков у клеток линии PC12 составляет 20 пг/мл, 128 пг/мл, 80 нг/м, 400 нг/мл. Новая изоформа shGDNF-1 оказывает более выраженный нейроиндукторный эффект на клетки линии PC12 по сравнению с recGDNF без предварительной стимуляции культуры NGF

На модели Болезни Паркинсона мышей линии C57/BL7 было показан нейропротективный эффект изоформы shGDNF-1. Антитела к shGDNF-1 (полученные нами) окрашивают срезы некоторых мультиформенных глиобластом человека, а также глиобластома крысы линии 101.8.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ Соглашение №075-15-2020-809 (13.1902.21.0030).

Источники и литература

- 1) 1) Duarte Azevedo M., Sander S., Tenenbaum L. GDNF, A Neuron-Derived Factor Upregulated in Glial Cells during Disease //Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – №. 2. – P. 456